

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
21 décembre 2000 (21.12.2000)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 00/76942 A1

(51) Classification internationale des brevets: C07B 53/00,  
41/02, 41/06, C07C 311/09, 311/20, 29/143, 33/20,  
269/06, 271/28, 45/29, 49/78

(21) Numéro de la demande internationale:  
PCT/FR00/01662

(22) Date de dépôt international: 15 juin 2000 (15.06.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:  
99/07569 15 juin 1999 (15.06.1999) FR  
99/13624 29 octobre 1999 (29.10.1999) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): RHO-  
DIA CHIMIE [FR/FR]; 25, quai Paul Doumer, F-92408  
Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): WAG-  
NER, Alain [FR/FR]; 10, rue de Belfort, F-67100  
Strasbourg (FR). MIOSKOWSKI, Charles [FR/FR];  
14, rue Baudelaire, F-67200 Strasbourg (FR). MOHAR,  
Barbara [FR/FR]; Résidence Europe, 1-3, rue Thomas  
Becket, F-76130 Mont Saint Aignan (FR). DESMURS,

Jean-Roger [FR/FR]; La Jonquière, Route de Ternay,  
Communay, F-69360 St. Symphorien d'Ozon (FR). LE  
GUYADER, Frédéric [FR/FR]; 34, rue Henri Kleynhoff,  
F-94250 Gentilly (FR). SCHLAMA, Thierry [FR/FR];  
20, chemin de Parsonge, F-69570 Dardilly (FR).

(74) Mandataires: JACOBSON, Claude etc.; Cabinet Lavoix,  
2, place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).

(81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,  
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL,  
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,  
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

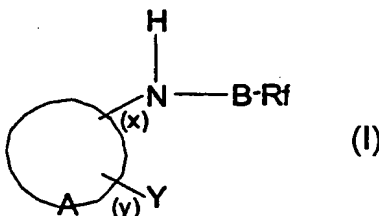
Publiée:

— Avec rapport de recherche internationale.  
— Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont  
reçues.

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: SULPHONYLAMIDES AND CARBOXAMIDES AND THEIR USE IN ASYMMETRICAL CATALYSIS

(54) Titre: SULFONYLAMIDES ET CARBOXAMIDES ET LEUR APPLICATION EN CATALYSE ASYMETRIQUE



(57) Abstract: The invention concerns mainly novel diamine derivatives or the like of general formula (I) particularly useful, in their optically active form, as ligand of metal complexes. The invention also concerns the complexes, the method for preparing them and their use in asymmetrical synthesis, and particularly for enantioselective hydrogenation of ketone derivatives.

(57) Abrégé: La présente invention a pour objet principal de nouveaux dérivés diaminés ou analogues de formule générale (I) particulièrement utiles, sous leur forme optiquement active, à titre de ligand de complexes métalliques. La présente invention vise également ces complexes, leur procédé de préparation et leur utilisation en synthèse organique asymétrique et notamment pour l'hydrogénation énantiosélective de dérivés cétoniques.

WO 00/76942 A1



---

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

## SULFONYLAMIDES ET CARBOXAMIDES ET LEUR APPLICATION EN CATALYSE ASYMETRIQUE

La présente invention a pour objet principal de nouveaux composés  
5 de type diamine, mono- ou poly- fluoré, sulfonylé ou carbonylé, leur  
procédé de préparation et leur application en catalyse asymétrique.

Les composés revendiqués sont particulièrement intéressants sous  
leur forme optiquement active à titre de ligands de complexes  
10 organométalliques. Les complexes métalliques correspondants sont  
notamment avantageux à titre de catalyseurs pour réaliser la synthèse  
asymétrique.

A titre illustratif de ces réactions de synthèses organiques  
asymétriques, on peut notamment citer l'hydrogénation catalytique  
15 asymétrique et plus particulièrement celle des dérivés cétoniques en leurs  
alcools secondaires chiraux correspondants.

Les dérivés alcools secondaires optiquement actifs sont des  
réactifs particulièrement recherchés dans de nombreux domaines,  
notamment pharmaceutique, agrochimique ou en parfumerie.

20 Bien entendu, lors de la synthèse de ce type de produits, on assiste  
généralement à une production simultanée d'un énantiomère inactif dont il  
est nécessaire d'isoler l'énantiomère recherché.

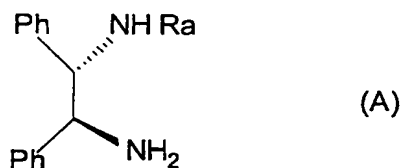
Il importe donc de minimiser la formation de cet énantiomère sans  
intérêt. A cet effet, les réductions de dérivés cétoniques sont  
25 classiquement conduites en présence de catalyseurs de synthèse  
asymétriques. Généralement, il s'agit de complexes de métaux de  
transition porteurs de ligands chiraux. C'est ainsi que certains complexes  
organométalliques de types Rh(I), Ir(I) et Ru(II) chiralement modifiés  
permettent de conduire la réduction de cétones aromatiques avec un  
30 rapport substrat / catalyseur très élevé.

Toutefois, l'énantiosélectivité obtenue avec ce type de catalyseurs demeure modérée.

Plus récemment, il a été mis au point un nouveau type de catalyseurs chiraux à base de Ru(II) qui permet de réaliser une réduction énantiosélective de cétones aromatiques à température ambiante. (R Noyori et al. , J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 7562, 7563)

Ce catalyseur dérive du complexe métallique  $\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-mésitylène})_2$ . Celui-ci est utilisé sous une forme chelatée par un dérivé diphenyléthylènediamine de formule A

10



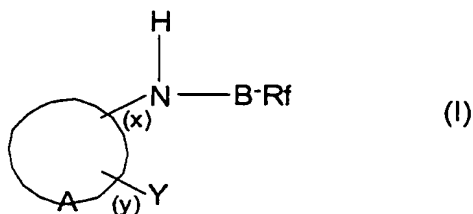
15

dans laquelle Ra représente un radical choisi parmi  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}-$ ,  $\text{pCH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{SO}_2-$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2-$  et  $\text{CF}_3\text{SO}_2-$ . En fait, parmi les radicaux sulfonés testés, c'est le radical  $\text{CF}_3\text{SO}_2-$  qui est considéré comme le ligand le moins intéressant en terme de rendement énantiosélectif.

La présente invention a précisément pour objet de proposer de nouveaux dérivés diaminés ou analogues susceptibles de constituer des ligands chiraux efficaces pour la synthèse asymétrique et notamment pour l'hydrogénation asymétrique de fonctions cétoniques.

Il a maintenant été trouvé et c'est ce qui constitue un premier objet de l'invention de nouveaux produits, à savoir des dérivés diaminés ou analogues répondant à la formule générale suivante :

30



dans laquelle

- B représente

(i)  $-\text{CO}-$ , ou

(ii)  $-\text{SO}_2-$ ,

5 - Rf représente

(i) un atome d'halogène, de préférence le fluor,

(ii) un radical alkyle de préférence en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_{12}$  et plus  
préférentiellement en  $\text{C}_2$  à  $\text{C}_6$ , ou cycloalkyle de préférence en  $\text{C}_3$  à  $\text{C}_{12}$ , et  
plus préférentiellement en  $\text{C}_6$ , mono-, poly- ou per-halogéné dont la  
10 chaîne halogénoalkyle est éventuellement interrompue par un ou  
plusieurs atome(s) d'oxygène ou de soufre,

(iii) un radical aryle, de préférence en  $\text{C}_6$  à  $\text{C}_{12}$ , substitué par au  
moins un radical alkyle halogéné tel que défini en (ii), et de préférence  
deux radicaux alkyles perhalogénés en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_3$ ,

15 (iv) un radical aryle, mono-, poly- ou per-halogéné de préférence en  
 $\text{C}_6$  à  $\text{C}_{12}$  et plus préférentiellement en  $\text{C}_6$ , ou

(v) un radical choisi parmi  $\text{R}_\text{A}-\text{CF}_2-$ ,  $\text{R}_\text{A}-\text{CF}_2-\text{CF}_2-$ ,  $\text{R}_\text{A}-\text{CF}_2-\text{CF}(\text{CF}_3)-$ ,  
 $\text{CF}_3-\text{C}(\text{R}_\text{A})\text{F}-$  et  $(\text{CF}_3)\text{R}_\text{A}-$  avec  $\text{R}_\text{A}$  représentant un atome d'hydrogène ou  
possédant l'une quelconque des significations données ci-dessous pour  
20  $\text{R}_\text{B}$  et  $\text{R}_\text{C}$ ,

- Y représente un groupement  $\text{OH}$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}_\text{B}$  ou  $\text{NR}_\text{B}\text{R}_\text{C}$ ,  
avec  $\text{R}_\text{B}$  et  $\text{R}_\text{C}$  différents d'un atome d'hydrogène et représentant  
indépendamment l'un de l'autre un radical choisi parmi :

(i) une chaîne alkyle, de préférence en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_{10}$ , éventuellement  
25 interrompue par un ou plusieurs atome(s) d'oxygène ou de soufre ou  
fonction(s) carbonyle et éventuellement substituée par un ou plusieurs  
atomes d'halogène ou groupes carboxyle,

(ii) une chaîne alcényle, de préférence en  $\text{C}_2$  à  $\text{C}_{10}$ ,  
éventuellement interrompue par un ou plusieurs atome(s) d'oxygène ou  
30 de soufre ou fonction(s) carbonyle et éventuellement substituée par un ou  
plusieurs atome(s) d'halogène ou groupe(s) carboxyle ;

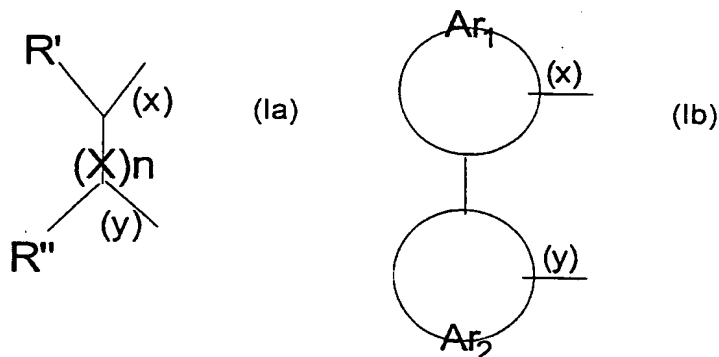
(iii) un groupe aryle, de préférence en C<sub>6</sub> à C<sub>12</sub>, éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ou groupe(s) alkyle ou alcényle ;

(iv) un groupe arylalkyle, de préférence en C<sub>7</sub> à C<sub>15</sub>, éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ;

(v) un groupe arylalcényle, de préférence en C<sub>8</sub> à C<sub>15</sub>, éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ;

- A symbolise un squelette de formule générale Ia ou Ib.

10



15

dans lesquelles

- R' et R'' représentent indépendamment l'un de l'autre un radical hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone qui peut être un radical aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un radical cycloaliphatique saturé, insaturé, aromatique, monocyclique ou polycyclique incorporant ou non un ou plusieurs hétéroatomes sous réserve que lorsque B représente un groupement SO<sub>2</sub>, n a pour valeur zéro, Rf représente un groupement CF<sub>3</sub>, Y représente un groupement NH<sub>2</sub> alors R' et R'' ne représentent pas simultanément un noyau phényle non substitué ; ledit radical cycloaliphatique étant le cas échéant porteur d'un radical aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié avec la chaîne alkyle pouvant être interrompue par un ou plusieurs atomes d'oxygène et/ou fonction carbonyle et le cas échéant substituée de préférence en fin de chaîne par un radical cyclique aromatique ou non ; lesdits radicaux pouvant le cas échéant être substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, de préférence le fluor et/ou un ou plusieurs radicaux alkyles

en C<sub>1</sub> à C<sub>8</sub> de préférence en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub> ou encore les deux substituants R' et R'' sont liés entre eux de manière à constituer un radical cycloaliphatique tel que défini ci-dessus,

5 - X représente un groupement méthylène le cas échéant substitué,

- n est un entier variant de zéro à 3, et

10 - Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> symbolisent, indépendamment l'un de l'autre deux cycles aromatiques substitués ou non, condensés ou non et portant le cas échéant un ou plusieurs hétéroatomes, de préférence en C<sub>6</sub> à C<sub>12</sub> et pouvant former des systèmes ortho ou ortho et péri-condensés entre eux,

- x et y repèrent respectivement les deux liaisons établies entre le squelette symbolisé par A et les groupements amino et Y et ses dérivés.

15 Au sens de la présente invention, on entend couvrir sous le terme « dérivés » notamment les sels organiques ou minéraux des composés de formule I de même que leurs mélanges racémiques et leurs isomères optiquement actifs.

20 De manière inattendue et en contradiction avec les résultats publiés avec le dérivé trifluorométhanesulfonyle de la formule A, évoqués précédemment, les inventeurs ont mis en évidence que la présence d'un groupement fortement électroattracteur au niveau de la ou de l'une des fonctions amines permettait d'améliorer significativement les réductions asymétriques de cétones lorsqu'elles sont catalysées par les complexes métalliques correspondants.

25 La cinétique de la réaction est significativement augmentée et l'énantiomère attendu est récupéré avec un taux de conversion supérieur pour un rendement énantiomérique équivalent.

30 C'est ainsi que le groupement électroattracteur s'avère tout particulièrement efficace lorsqu'il comprend dans sa structure au moins un atome d'halogène et plus préférentiellement un atome de fluor.

Selon l'invention, le groupement électroattracteur figurant sur l'atome d'azote de la fonction amine de la formule générale I, est représenté par un groupement BRf dans lequel Rf représente

- (i) un atome d'halogène, de préférence le fluor,
- 5 (ii) un radical alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>10</sub> de préférence en C<sub>2</sub> à C<sub>6</sub>, ou cycloalkyle en C<sub>3</sub> à C<sub>10</sub> de préférence en C<sub>6</sub>, mono-, poly- ou perhalogéné,
- (iii) un radical phényle substitué par au moins un radical alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub> mono-, poly- ou per- halogéné, et de préférence deux radicaux
- 10 alkyle perhalogénés en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>, ou
- (iv) un radical aryle mono-, poly- ou perhalogéné en C<sub>6</sub>.

Plus préférentiellement, Rf représente un radical CF<sub>3</sub>, C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub> avec n représentant un entier égal ou supérieur à 2 comme par exemple C<sub>4</sub>F<sub>9</sub> ou un radical phényle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène de

15 préférence de fluor, ou par un ou plusieurs groupements alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> mono-, poly- ou per- fluoré.

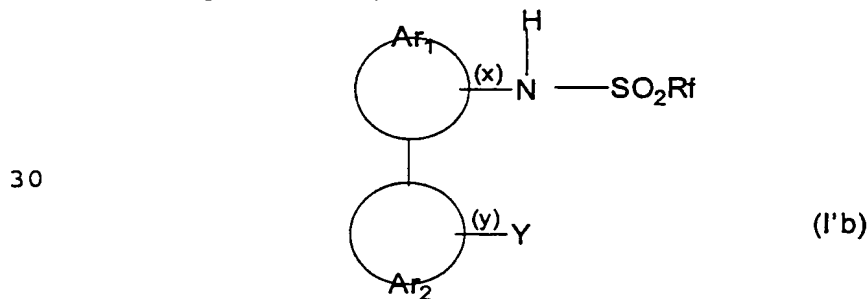
Les composés dans lesquels B représente SO<sub>2</sub> sont particulièrement intéressants.

Comme exemple préféré de groupements Y, on peut plus

20 particulièrement citer les radicaux NH<sub>2</sub> et NHR<sub>B</sub>, avec R<sub>B</sub> tel que défini précédemment.

Dans les formules générales précédentes et qui suivent, le ou les atomes d'halogène mentionnés à titre de substituant sont de préférence représentés par un atome de fluor.

25 Selon une première variante de l'invention, les composés de formule générale I répondent à la formule générale I'b





dans laquelle :

R<sub>f</sub>, (x), (y) et Y sont tels que définis précédemment et Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> figurent ensemble un groupement aromatique.

5 Dans l'exposé qui suit de la présente invention, on entend par « aromatique » la notion classique d'aromaticité telle que définie dans la littérature, notamment par J. March « Advanced Organic Chemistry », 4<sup>ème</sup> ed., John Wiley & Sons, 1992, pp 40 et suivantes. Dans le cadre de la présente invention, le dérivé aromatique peut être monocyclique ou polycyclique.

10 Dans le cas d'un dérivé monocyclique, il peut comporter au niveau de son cycle un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'azote, de phosphore, de soufre et d'oxygène. Selon un mode privilégié, il s'agit d'atomes d'azote.

15 A titre illustratif des dérivés hétéroaromatiques monocycliques convenant à la présente invention, on peut notamment citer les dérivés pyridinique, pyrimidinique, pyridosinique et pyrasinique.

20 Les atomes de carbone du dérivé aromatique peuvent également être substitués. Deux substituants vicinaux présents sur le cycle aromatique peuvent également former ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle hydrocarboné de préférence aromatique et comprenant le cas échéant au moins un hétéroatome. Le dérivé aromatique est alors un dérivé polycyclique.

A titre illustratif de ce type de composés, on peut notamment citer les dérivés du naphtalène, de la quinoléine et de l'isoquinoléine.

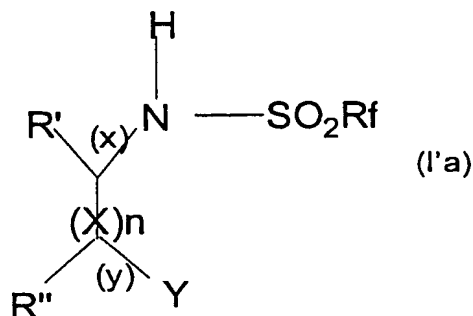
25 A titre représentatif des composés répondant à la formule générale l'b, on peut plus particulièrement citer ceux dans lesquels Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> figurent ensemble soit un groupement dérivant du diphényl-2,2'-diyle, soit un groupement dinaphtyle-2,2'-diyle.

30 Dans le cas où Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> figurent ensemble un groupement diphényl-2,2'-yle les deux noyaux phényles sont substitués de manière à bloquer la configuration de la structure correspondante.

Les composés de formule générale I dans laquelle A symbolise un squelette de formule la s'avèrent en fait tout particulièrement intéressants.

Plus préférentiellement, ces composés répondent à la formule générale l'a

5



10

dans laquelle

- Rf, X, n, (x), (y) et Y sont tels que définis ci-dessus en formule générale I, et

- R' et R'' représentent indépendamment l'un de l'autre un radical carbocyclique ou hétérocyclique, saturé, insaturé, aromatique, monocyclique ou polycyclique, sous réserve que lorsque n a pour valeur zéro, Rf représente un groupement CF<sub>3</sub>, Y un groupement NH<sub>2</sub> alors R' et R'' ne représentent pas simultanément un noyau phényle non substitué ou R' et R'' peuvent être liés de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un radical carbocyclique ou hétérocyclique ayant de 4 à 20 atomes saturé, insaturé, aromatique, monocyclique ou polycyclique.

20

De préférence, Y représente un radical NH<sub>2</sub> ou NHR<sub>8</sub>, avec R<sub>8</sub> tel que défini précédemment.

25

Dans les formules générales la et l'a, R' et R'', identiques ou différents, peuvent prendre diverses significations. Différents exemples sont présentés ci-après mais ils ne sont en aucun cas limitatif.

Ainsi, R' et R'' peuvent représenter indépendamment l'un de l'autre un radical aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié.

30

Plus précisément, R' et R'' représentent un radical aliphatique, acyclique, linéaire ou ramifié ayant de préférence de 1 à 12 atomes de carbone, saturé ou comprenant une à plusieurs, généralement, 1 à 3,

doubles liaisons. La chaîne hydrocarboné peut être éventuellement interrompue par un groupe, de préférence, un hétéroatome, et plus particulièrement, un atome d'oxygène ou d'azote ou bien porteuse de substituants, par exemple, un atome d'halogène, notamment, de chlore ou un groupe  $-CF_3$ . Ce radical aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié peut être éventuellement porteur d'un substituant cyclique. Par cycle, on entend un cycle carbocyclique ou hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique. Comme exemples de substituants cycliques, on peut envisager des substituants cycloaliphatiques, aromatiques ou hétérocycliques, notamment cycloaliphatiques comprenant 6 atomes de carbone dans le cycle ou benzéniques, ces substituants cycliques étant éventuellement eux-mêmes porteurs d'un ou plusieurs substituants.

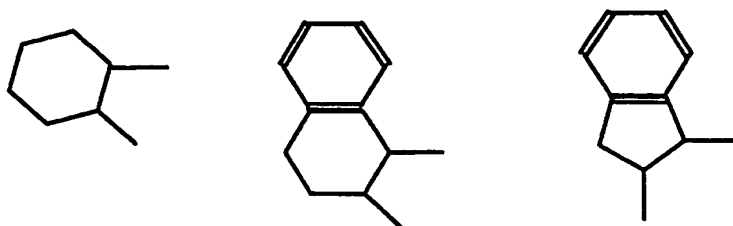
Comme exemples de tels radicaux, on peut notamment mentionner le radical benzyle.

Dans les formules générales I et I'a, les radicaux R' et R'' peuvent représenter également indépendamment l'un de l'autre un radical carbocyclique saturé ou comprenant 1 ou 2 insaturations dans le cycle, ayant généralement de 3 à 8 atomes de carbone, de préférence, 6 atomes de carbone dans le cycle ; ledit cycle pouvant être substitué. Comme exemples préférés de ce type de radicaux, on peut citer les radicaux cyclohexyles éventuellement substitués par des radicaux alkyles linéaires ou ramifiés, ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

R' et R'' peuvent être également liés pour représenter des radicaux carbocycliques ou hétérocycliques, mono- ou poly-cycliques, saturés, insaturés ou aromatiques, de préférence bicycliques ce qui signifie qu'au moins deux cycles ont deux atomes de carbone en commun. Dans le cas des composés polycycliques, le nombre d'atomes de carbone dans chaque cycle varie de préférence entre 3 et 6, le nombre total d'atomes de carbone étant égal de préférence à 5.

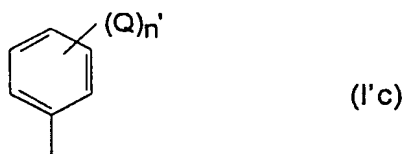
A titre illustratif de ce type de structure, on peut mentionner notamment les radicaux cycliques suivants :

5



Ainsi, les radicaux R' et R'' peuvent représenter indépendamment l'un de l'autre selon un mode préféré un radical hydrocarboné aromatique, et notamment benzénique répondant à la formule générale l'c

10



15

dans laquelle :

- n' représente un entier de 0 à 5 et

- Q un radical choisi parmi :

20

- un radical alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

- un radical alkoxy linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

25

- un groupe benzoyle,

- un groupe -OH,

- un groupe -NH<sub>2</sub>,

- un groupe -NO<sub>2</sub>,

- un radical phényle,

- un atome d'halogène,

- un groupe CF<sub>3</sub>,

- un groupe SR<sub>D</sub>, ou

30

- un groupe OR<sub>D</sub> avec R<sub>D</sub> répondant à la définition figurant ci-dessus pour R<sub>B</sub>.

R' et R'' peuvent également représenter indépendamment l'un de l'autre un radical hydrocarboné aromatique polycyclique avec les cycles pouvant former entre eux des systèmes ortho- condensés, ortho- et péricondensés. On peut citer plus particulièrement un radical naphthyle ;  
5 ledit cycle pouvant être substitué.

R' et R'' peuvent également représenter indépendamment l'un de l'autre un radical hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique, comportant notamment 5 ou 6 atomes dans le cycle dont un ou deux hétéroatomes tels que les atomes d'azote, de soufre et d'oxygène ; les  
10 atomes de carbone de cet hétérocycle peuvent également être substitués.

R' et R'' peuvent aussi représenter un radical hétérocyclique polycyclique défini comme étant soit un radical constitué par au moins deux hétérocycles aromatiques ou non contenant au moins un hétéroatome dans chaque cycle et formant entre eux des systèmes ortho-  
15 ou ortho- et péri- condensés, ou soit un radical condensé par au moins un cycle hydrocarboné aromatique ou non et au moins un hétérocycle aromatique ou non formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péri- condensés ; les atomes de carbone desdits cycles pouvant éventuellement être substitués.

20 A titre d'exemples de groupements R' et R'' de type hétérocyclique, on peut citer entre autres, les radicaux furyle, pyrrolyle, thiényle, isoxazolyle, furazannyle, isothiazolyle, imidazolyle, pyrazolyle, pyridyle, piridazinyle, pyrimidinyle, pyrannyle et les radicaux quinolyle, naphthyridinyle, benzopyrannyle, benzofurannyle, indolyle.

25 Le nombre de substituants présents sur chaque cycle dépend de la condensation en carbone du cycle et de la présence ou non d'insaturation sur le cycle. Le nombre maximum de substituants susceptibles d'être portés par un cycle est aisément déterminé par l'homme du métier.

A titre d'exemples des composés de formule générale l'a, on peut  
30 plus particulièrement citer ceux dans lesquels n a pour valeur 0.

Sont particulièrement intéressants, les composés de formule générale l'a dans laquelle :

- R' et R'' représentent tous deux un groupement phényle, sous réserve que lorsque Rf représente un groupement CF<sub>3</sub> et Y représente un groupement NH<sub>2</sub> alors au moins l'un des R' et R'' est au moins monosubstitué ou

5       - R' et R'' sont liés entre eux de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un radical cyclohexyle.

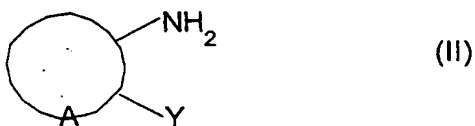
A titre représentatif de ce type de composés, on peut notamment citer le chlorure d'ammonium du (1S,2S)-N-trifluorométhanesulfonyl-1,2-cyclohexanediamine, le (1S,2S)-N-trifluorométhanesulfonyl-1,2-cyclohexanediamine, le (1S,2S)-N-trifluorométhane-phénylsulfonyl-1,2-cyclohexanediamine, le (1S,2S)-N-N-(Nonafluorobutanesulfonyl)-1,2-diphényléthylènediamine, le (1S,2S)-N-(Nonafluorobutanesulfonyl)-1,2-cyclohexanediamine, le (1S,2S)-N-(pentafluorophénylsulfonyl)-1,2-cyclohexanediamine, le (1S,2S)-N-(pentafluorophénylsulfonyl)-1,2-diphényléthylènediamine, le (1S,2S)-N-(3,5-bis (trifluorométhane) phénylsulfonyl)-1,2-cyclohexanediamine, le (1S,2S)-N-(3,5-bis (trifluorométhane) phénylsulfonyl) 1,2-diphényléthylènediamine.

Comme évoqué précédemment, les composés de formule générale I sont particulièrement intéressants lorsqu'ils se présentent sous une forme optiquement active.

A cet effet, les deux carbones de la formule générale I impliqués respectivement au niveau des liaisons symbolisées par (x) et (y) constituent deux centres de chiralité qui sont de préférence de même configuration.

Un autre objet de l'invention réside dans le procédé de préparation des composés de formule générale I.

Plus précisément, la présente invention a pour second objet un procédé de préparation d'un composé de formule générale I dans lequel on fait réagir un composé de formule générale II



avec A et Y étant tels que définis ci-dessus avec un composé de formule  
5 générale III



avec Rf et B étant tel que définis ci-dessus et X' représentant un atome  
10 d'halogène, de préférence le chlore ou le fluor ou encore dans le cas où B  
représente SO<sub>2</sub> un groupement OSO<sub>2</sub>Rf et en ce que l'on récupère ledit  
composé de formule générale I.

En fait, les conditions opératoires retenues pour réaliser la  
synthèse des composés de formule générale I selon le procédé  
15 revendiqué sont généralement dictées par la nature chimique des  
composés de départ. La mise en oeuvre de ce type de réaction relève en  
fait des compétences de l'homme de l'art.

La réaction peut être conduite dans un solvant organique usuel et  
préférentiellement dans le dichlorométhane ou 1,2-dichloroéthane.

20 La température est généralement comprise entre 0°C et le reflux  
du solvant et est de préférence proche ou égale à la température  
ambiante.

Généralement la réaction est conduite à pression atmosphérique.  
On préfère également conduire la réaction sous atmosphère composée  
25 de gaz inertes tels que l'azote ou les gaz rares, par exemple l'argon. D'un  
point de vue pratique, le procédé peut être mis en oeuvre en discontinu ou  
en continu.

Un mode de réalisation pratique consiste à charger le dérivé de  
formule II dans le solvant puis à lui ajouter lentement l'agent de  
30 sulfonylation de formule III.

La réaction est effectuée pendant un délai suffisant pour obtenir la transformation du produit de formule II en formule I. Le composé final est isolé par les techniques classiques de milieu réactionnel.

5 Il est possible de réaliser la réaction discutée ci-dessus en présence d'une base. La quantité de cette base est ajustée de manière à piéger l'acide halogéné libéré. Généralement, elle est en excès pouvant aller jusqu'à 3 fois la quantité stoechiométrique.

10 Comme évoqué précédemment, les composés de formule générale I, l'a et l'b sont tout particulièrement intéressants sous leur forme optiquement active.

C'est ainsi que la présente invention vise également l'utilisation d'un composé de formules générales I, l'a et l'b, sous une forme optiquement active pour la préparation de coordinats de complexes métalliques catalytiques utiles pour réaliser des synthèses asymétriques en chimie organique.

15 Les composés de formules I, l'a et l'b, sous une forme optiquement active, s'avèrent ainsi tout particulièrement utiles pour la préparation de coordinats de complexes métalliques catalytiques utiles pour réaliser une hydrogénation asymétrique énantiosélective de dérivés cétoniques.

20 Il a également été montré que ces mêmes composés de formules générales I, l'a et l'b, sous une forme optiquement active, pouvaient être utilisés pour préparer des coordinats de complexes métalliques catalytiques utiles pour réaliser une oxydation énantiosélective de fonctions hydroxyles.

25 En conséquence, la présente invention a également pour objet un complexe métallique à base d'un métal de transition et comprenant à titre de ligand dudit métal au moins une forme optiquement active d'un composé de formules générales I, l'a et l'b, telles que définies ci-dessus.

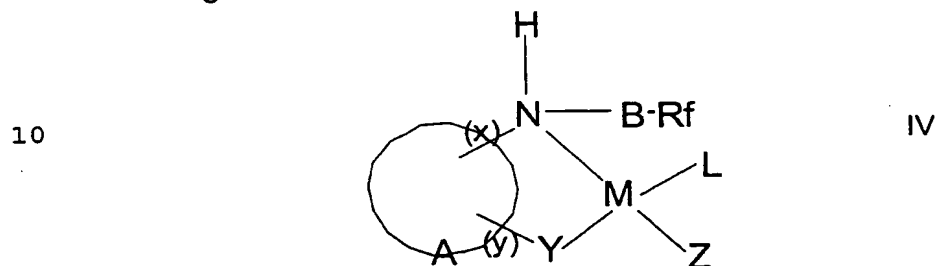
30 Comme exemples de métaux de transition capables de former des complexes conformes à la présente invention, on peut citer notamment



les métaux tels le rhodium, le ruthénium, le rhénium, l'iridium, le cobalt, le nickel, le platine, le palladium.

Parmi les métaux précités, le rhodium, le ruthénium et l'iridium sont préférés.

- 5 Comme exemples de complexes métalliques conformes à la présente invention, on peut plus particulièrement citer ceux répondant à la formule générale IV



15 dans laquelle :

- A, B, Rf et Y sont tels que définis précédemment en formule I,
- les carbones portant les liaisons (x) et (y) possèdent la même configuration absolue,
- M est un métal de transition choisi parmi le rhodium, le ruthénium, le rhénium, l'iridium, le cobalt, le nickel, le platine et le paladium,
- Z représente un ligand anionique coordinant et
- L représente un ligand aliphatique insaturé comprenant au moins une double liaison ou un ligand carbocyclique ou hétérocyclique de préférence de 5 à 8 atomes et comprenant au moins une double liaison, chargé ou
- 25 non.

La valence au niveau de l'atome de métal étant susceptible de varier, la nature et le nombre de ligands L et Z sont alors ajustés en conséquence par l'homme de l'art.

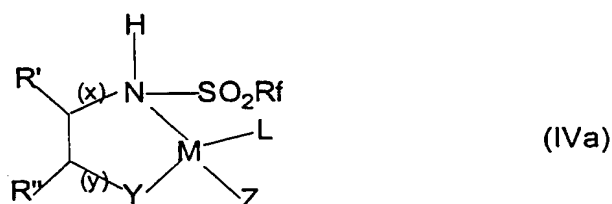
Sont tout particulièrement intéressants les composés de formule IV

30 dans laquelle

- M représente le ruthénium, le rhodium ou l'iridium,
- Z représente un atome d'halogène de préférence le chlore ou le brome,

- L représente un ligand aromatique en C<sub>6</sub> à C<sub>12</sub> ou un ligand cyclopentadiényle ou cyclooctatriène substitué le cas échéant par un ou plusieurs groupements alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>.

De préférence, ce complexe répond à la formule générale IVa



10 dans laquelle :

- R' et R'' représentent indépendamment l'un de l'autre un radical carbocyclique ou hétérocyclique en C<sub>1</sub> à C<sub>20</sub> saturé, insaturé, aromatique, monocyclique ou polycyclique tel que défini précédemment, sous réserve
- 15 que lorsque Rf représente un groupement CF<sub>3</sub>, Y un groupement NH<sub>2</sub> alors R' et R'' ne représentent pas simultanément un noyau phényle non substitué ou R' et R'' sont liés entre eux de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un radical carbocyclique ou hétérocyclique de 4 à 20 atomes saturé, insaturé, aromatique,
- 20 monocyclique ou polycyclique, et

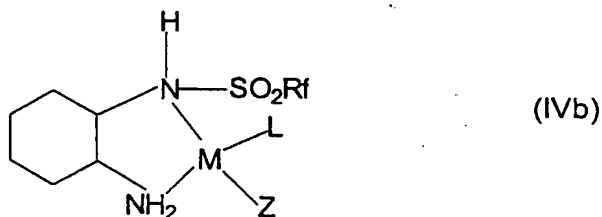
- Rf représente

- (i) un atome d'halogène, de préférence le fluor,
- (ii) un radical alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>10</sub> ou cycloalkyle en C<sub>3</sub> à C<sub>10</sub>, poly- ou per-halogéné,
- 25 (iii) un radical phényle substitué par au moins un radical en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub> polyhalogéné,
- (iv) un radical phényle mono-, poly- ou per- halogéné et
- Y, L et Z sont tels que définis ci-dessus.

Selon un mode préféré, Y représente un radical NH<sub>2</sub> ou NHR<sub>B</sub>, avec

30 R<sub>B</sub> tel que défini précédemment.

Comme exemples plus spécifiques, on peut citer les complexes répondant à la formule générale IVb.



avec L, Z et M tels que définis ci-dessus.

Sont particulièrement intéressants les composés de formule IVb dans laquelle

- 10 - L représente un aromatique choisi parmi le benzène, le para-méthylisopropylbenzène ou l'hexaméthylbenzène,  
 - Z un atome de chlore ou un atome de brome, et  
 - M un atome de ruthénium.

- 15 Sont tout particulièrement intéressants les complexes conformes à la présente invention possédant à titre de ligand un composé choisi parmi le (1S,2S)-N-trifluorométhanésulfonyl-1,2-cyclohexanediamine, le (1S,2S)-N-trifluorométhanephénylsulfonyl-1,2-cyclohexanediamine, le (1S,2S)-N-N-(Nonafluorobutanesulfonyl)-1,2-diphényléthylènediamine, le (1S,2S)-N-  
 20 (Nonafluorobutanesulfonyl)-1,2 cyclohexanediamine, le (1S,2S)-N-(pentafluorophénylsulfonyl)-1,2 cyclohexanediamine, le (1S,2S)-N-(pentafluorophénylsulfonyl)-1,2-diphényléthylènediamine, le (1S,2S)-N-(3,5-bis (trifluorométhane) phénylsulfonyl)1,2-cyclohexanediamine, le  
 25 (1S,2S)-N-(3,5-bis (trifluorométhane) phénylsulfonyl) 1,2-diphényléthylènediamine.

- La présente invention propose également un procédé de préparation desdits complexes consistant à faire réagir une forme optiquement active d'un composé de formule générale I telle que définie  
 30 ci-dessus avec le composé de métal de transition retenu dans un solvant organique approprié.

Les complexes comprenant à titre de ligand le composé de formule I précité et le métal de transition peuvent être préparés selon les procédés connus décrits dans la littérature.

Pour la préparation des complexes de ruthénium, on peut se  
5 référer notamment à la publication de J.-P. Genêt [Acros Organics Acta, 1, Nr. 1, pp. 1-8 (1994)] et pour les autres complexes à l'article de Schrock R. et Osborn J.A. [Journal of the American Chemical Society, 93, pp. 2397 (1971)].

La réaction est généralement conduite à une température comprise  
10 entre la température ambiante (de 15 à 25°C) et la température de reflux du solvant réactionnel.

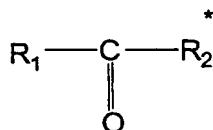
Comme exemples de solvants organiques, on peut mentionner entre autres, les hydrocarbures aliphatiques, halogénés ou non et plus particulièrement l'hexane, l'heptane, l'isooctane, le décane, le benzène, le  
15 toluène, le chlorure de méthylène, le chloroforme ; des solvants de type éther ou cétone et notamment le diéthyléther, le tétrahydrofurane, l'acétone, le méthyléthylcétone ; les solvants de type alcool, de préférence, le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol.

Les complexes métalliques selon l'invention, récupérés selon les  
20 techniques classiques (filtration ou cristallisation) sont utilisés dans des réactions d'hydrogénation asymétrique de substrats précisés ci-après.

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'un complexe métallique tel que défini ci-dessus pour réaliser la synthèse  
25 organique asymétrique et plus particulièrement la réduction asymétrique de dérivés cétoniques.

Elle vise également l'utilisation d'un complexe métallique tel que défini ci-dessus pour réaliser l'oxydation catalytique énantiosélective d'un alcool secondaire chiral sous forme d'un mélange racémique.

30 Les dérivés cétoniques susceptibles d'être hydrogénés par un complexe métallique conforme à l'invention répondent de préférence à la formule générale V



V

dans laquelle

5 - R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre :

(i) une chaîne alkyle, de préférence en C<sub>1</sub> à C<sub>10</sub>, éventuellement interrompue par un ou plusieurs atome(s) d'oxygène ou de soufre ou fonction(s) carbonyle et éventuellement substituée par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes carboxyle,

10 (ii) une chaîne alcényle ou alcynyle, de préférence en C<sub>2</sub> à C<sub>10</sub>, éventuellement interrompue par un ou plusieurs atome(s) d'oxygène ou de soufre ou fonction(s) carbonyle et éventuellement substituée par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ou groupe(s) carboxyle ;

(iii) un groupe aryle, de préférence en C<sub>6</sub> à C<sub>12</sub>, éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ou groupe(s) alkyle ou alcényle ;

(iv) un groupe arylalkyle, de préférence en C<sub>7</sub> à C<sub>15</sub>, éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ;

(v) un groupe arylalcényle, de préférence en C<sub>8</sub> à C<sub>15</sub>, éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ; et

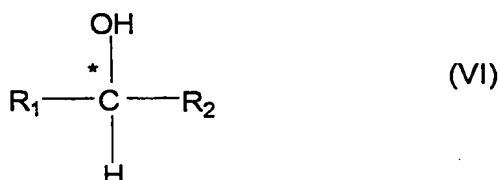
- \* indique la présence éventuelle dans R<sub>2</sub> d'un centre d'asymétrie situé en position α de la fonction carbonyle.

A titre représentatif des substituants R<sub>2</sub> possédant un centre d'asymétrie, on peut particulièrement mentionner les radicaux R<sub>2</sub> dont l'atome de carbone portant le centre d'asymétrie est substitué par une fonction amine mono- ou di- substituée et par une fonction ester.

Avantageusement, l'utilisation d'un complexe selon l'invention pour réduire un mélange racémique de dérivés cétoniques de ce type, c'est-à-dire possédant en α de la fonction cétonique un centre d'asymétrie, permet d'obtenir le dérivé hydroxylé correspondant en contrôlant la

stéréochimie de deux centres d'asymétrie. On assiste à une résolution dynamique cinétique de l'ensemble de la molécule.

Le procédé de l'invention s'applique tout particulièrement à la préparation d'un composé hydroxyle optiquement actif de formule générale VI



10 dans laquelle :

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre :

(i) une chaîne alkyle, de préférence en C<sub>1</sub> à C<sub>10</sub>, éventuellement interrompue par un ou plusieurs atome(s) d'oxygène ou de soufre ou fonction(s) carbonyle et éventuellement substituée par un ou plusieurs  
15 atomes d'halogène ou groupes carboxyle,

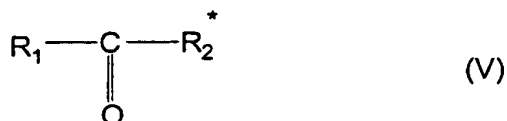
(ii) une chaîne alcényle ou alcynyle, de préférence en C<sub>2</sub> à C<sub>10</sub>, éventuellement interrompue par un ou plusieurs atome(s) d'oxygène ou de soufre ou fonction(s) carbonyle et éventuellement substituée par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ou groupe(s) carboxyle ;

20 (iii) un groupe aryle, de préférence en C<sub>6</sub> à C<sub>12</sub>, éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ou groupe(s) alkyle ou alcényle ;

(iv) un groupe arylalkyle, de préférence en C<sub>7</sub> à C<sub>15</sub>, éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ;

25 (v) un groupe arylalcényle, de préférence en C<sub>8</sub> à C<sub>15</sub>, éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, et

- \* signale la présence d'un centre de chiralité au niveau du carbone, caractérisé en ce qu'il met en oeuvre la réduction asymétrique d'un composé de formule générale V



tel que défini ci-dessus

en présence d'un complexe métallique dont le métal de transition possède à titre de ligand au moins une forme optiquement active d'un composé de formule générale I telle que définie précédemment.

5 De préférence, le complexe répond à une des formules IV précisées ci-dessus.

Selon une variante privilégiée de l'invention, le complexe est généré in situ dans le milieu réactionnel de la réduction catalytique selon le procédé évoqué ci-dessus. Ce n'est qu'une fois le complexe préparé,  
10 que le dérivé cétonique de formule V à traiter est ajouté audit milieu.

La réduction asymétrique sélective dudit substrat de formule V est effectuée en utilisant donc comme catalyseur un complexe métallique selon l'invention c'est-à-dire ligandé par un dérivé optiquement actif de  
15 formule générale I.

La réduction du dérivé cétonique s'effectue généralement à une température comprise entre 5°C et 100°C en présence d'un donneur d'hydrogène.

Comme il ressort des exemples ci-après, il est possible d'accélérer  
20 significativement la cinétique de la réaction en augmentant la température du milieu réactionnel sans porter préjudice au rendement énantiomérique. En conséquence, l'homme de l'art est à même de fixer la plage de température adéquate pour obtenir le meilleur compromis entre la vitesse de réaction et le rendement énantiomérique. Généralement, cette  
25 température est comprise entre 20°C et 50°C.

Le donneur d'hydrogène est classiquement représenté par un alcool secondaire inférieur ou un mélange acide formique / amine tertiaire. Généralement, ce donneur d'hydrogène est utilisé à titre de solvant. A titre représentatif des alcools secondaires inférieurs, on peut notamment  
30 citer le 2- ou 3- butanol et l'isopropanol.

Le complexe à base du composé de formule générale I et du métal de transition est utilisé à raison de 1/10000 à 1/1 moles par rapport au

composé carbonylé de formule générale V. Il apparaît que l'augmentation du rapport catalyseur/substrat n'a pas d'incidence significative sur l'énantiosélectivité de la réduction.

5 La réaction est réalisée de préférence dans un co-solvant organique. On fait appel à n'importe quel solvant dans la mesure où il est stable dans les conditions opératoires. On a de préférence recours à un solvant organique polaire comme le dichlorométhane.

La concentration du substrat dans le solvant varie avantageusement entre 0,01 et 3 moles par litre.

10 On peut éventuellement ajouter, lors de la réaction un composé basique. Ce composé basique peut être une base alcaline telle que l'hydroxyde de sodium ou de potassium ou bien une amine primaire, secondaire ou tertiaire, et plus particulièrement la pyridine, la pypéridine, la triéthylamine, et de préférence la triéthylamine. Il active le catalyseur en  
15 générant l'hydrure métallique correspondant.

Comme mentionné précédemment, la mise en oeuvre des composés de formule générale I à titre de ligands permet d'améliorer significativement l'excès énantiomérique et la cinétique dans certaines réactions asymétriques, notamment dans les réactions d'hydrogénation  
20 de fonctions cétoniques en alcools secondaires.

Les exemples qui figurent ci-après sont présentés à titre illustratif et non limitatif de la présente invention.

### EXEMPLE 1

25 Trifluorométhanesulfonylation de la diaminocyclohexane.

Dans un ballon tricol de 100 ml, muni d'une ampoule d'addition, d'une sonde de température et d'un barreau aimanté avec agitation par un agitateur magnétique.

30 On charge :

- 4,82 g de (1S,2S)-1,2-cyclohexanediamine,
- 7,11 g de chlorure de trifluorométhanesulfonyle, et



- 40 ml de dichlorométhane.

On commence par charger la diamine et le dichlorométhane puis on établit une atmosphère de gaz inertes (azote). Le mélange réactionnel est refroidi à une température de 3°C à l'aide d'un bain de glace. On charge lentement (durée de 30 min) l'agent de sulfonylation au moyen d'une ampoule d'addition. Le mélange réactionnel est laissé remonter à température ambiante (22°C) sous agitation pendant deux heures puis le précipité formé filtré. On le rince avec du diéthyléther. On sèche le produit sous vide.

On récupère 9,24 g d'un solide blanc correspondant au chlorure d'ammonium du (1S,2S)-N-trifluorométhanesulfonyl-1,2-cyclohexanediamine ce qui correspond à un rendement de 74 %.

Dans un erlenmeyer de 100 ml, on charge 3,99 g du solide et 15 ml d'eau distillée. On ajuste le pH de cette phase aqueuse entre 7 et 8 par ajout d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2M. On laisse 16 heures à température ambiante. On filtre le produit cristallisé. On le sèche sous vide. 1,78 g de (1S,2S)-N-trifluorométhanesulfonyl-1,2-cyclohexanediamine sont récupérés avec un rendement de 51 %.

## EXEMPLE 2

Trifluorométhanephénylesulfonylation de la diaminocyclohexane.

Dans un ballon de 10 ml on charge :

- 50 mg de (1S,2S)-1,2- cyclohexanediamine,
- 89 mg de chlorure de 4-trifluorométhanephénylesulfonyl,
- 4,5 ml de dichlorométhane.

On commence par charger la diamine et le dichlorométhane puis on établit une atmosphère de gaz inertes (azote). Le mélange réactionnel est refroidi à une température de 3°C à l'aide d'un bain de glace. On additionne lentement le chlorure de 4-trifluorométhanephénylesulfonyl à l'aide d'une seringue. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 5 heures. On dilue avec 5 ml de dichlorométhane puis

la solution est lavée avec une solution aqueuse saturée en  $\text{NaHCO}_3$  (8ml) puis séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après évaporation du solvant, on récupère 102 mg d'une poudre blanche correspondant au (1S,2S)-N-(4-trifluorométhanesulfonyl)-1,2-cyclohexanediamine ce qui  
5 correspond à un rendement de 88 %.

### EXEMPLE 3

Trifluorométhanesulfonylation de la 1,2-diphényléthylènediamine.

10 Dans un ballon tricol de 100 ml, muni d'une ampoule d'addition, d'une sonde de température et d'un barreau aimanté avec agitation par un agitateur magnétique, on charge :

- 4,97 g de (1S,2S)-1,2-diphényléthylènediamine,
- 3,94 g de chlorure de trifluorométhanesulfonyle, et
- 15 - 30 ml de dichlorométhane.

On commence par charger la diamine et le dichlorométhane puis on établit une atmosphère de gaz inertes (azote). Le mélange réactionnel est refroidi à une température de  $3^\circ\text{C}$  à l'aide d'un bain de glace. On charge lentement (durée de 30 min) l'agent de sulfonylation au moyen  
20 d'une ampoule d'addition. Le mélange réactionnel est laissé remonter à température ambiante ( $22^\circ\text{C}$ ) sous agitation pendant deux heures et le précipité blanc formé filtré. On ajoute 20 ml de dichlorométhane puis on lave la phase organique avec une solution aqueuse d'HCl 2M et avec de l'eau saturée en NaCl. On concentre la phase organique puis on filtre le  
25 solide blanc formé. On sèche sous vide le solide blanc.

On récupère 1,8 g de (1S,2S)-N-trifluorométhanesulfonyl-1,2-diphényléthylènediamine.

### EXEMPLE 4

30 Réduction de l'acétophénone.

On utilise à titre de milieu réducteur un mélange composé de :

- isopropanol / KOH
- $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymène})]_2$
- (1S,2S)-N-trifluorométhanesulfonyl-1,2-cyclohexanediamine.

Dans un ballon de 250 ml, muni d'un réfrigérant, d'un barreau  
5 aimanté avec agitation par un agitateur magnétique, on charge :

- 10 mmoles d'acétophénone
- $5 \cdot 10^{-2}$  mmole de  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymène})]_2$
- 0.1 mmole de (1S,2S)-N-trifluorométhanesulfonyl-1,2-cyclohexanediamine

  
10

- 0.25 mmole de KOH et
- 100 ml d'isopropanol.

On commence par charger le complexe de ruthénium, le ligand et  
20 ml d'isopropanol puis on établit une atmosphère d'argon. On chauffe le  
milieu réactionnel à une température de 80°C pendant 30 min. On charge  
15 alors 80 ml d'isopropanol, la potasse et l'acétophénone. On laisse le  
mélange réactionnel sous agitation pendant 72 heures à 22°C. On dose le  
produit formé à savoir le 1-phényléthanol ainsi que l'excès  
énantiomérique par chromatographie en phase gazeuse.

On obtient 68% du 1-phényléthanol avec un excès énantiomérique  
20 de 82% en faveur de l'isomère S.

#### EXEMPLES 5 ET 6

Réduction de l'acétophénone.

25 On utilise comme milieu réducteur :

- un mélange azéotropique d'acide formique et de triéthylamine
- le  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymène})]_2$  comme complexe métallique et
- le (1S,2S)-N-trifluorométhanesulfonyl-1,2-cyclohexanediamine ou  
le (1S,2S)-N-trifluorométhanesulfonyl-1,2-diphényléthylènediamine

  
30 comme ligand chiral.

Dans un ballon de 25 ml, muni d'un barreau aimanté avec agitation  
par un agitateur magnétique, on charge :

- 10 mmoles d'acétophénone
- 0.05 mmole de  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymène})]_2$
- 0.1 mmole de ligand
- 2 ml d'acide formique
- 5 - 3 ml de triéthylamine.

On commence par charger le complexe de ruthénium, le ligand et 10 ml d'isopropanol. On établit une atmosphère d'argon puis on chauffe le milieu réactionnel à une température de 80°C pendant 30 min. On évapore le solvant sous pression réduite et on obtient un solide de couleur  
10 rouge.

Dans un autre ballon de 25 ml, refroidi par un bain de glace et muni d'un barreau aimanté avec agitation par un agitateur magnétique, on charge 3 ml de triéthylamine, 2 ml d'acide formique et 10 mmoles d'acétophénone. On purge le mélange réactionnel avec de l'argon puis on  
15 transfère cette solution dans le ballon contenant le catalyseur.

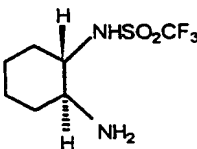
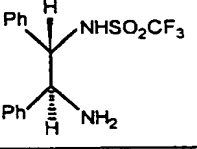
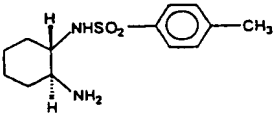
On laisse le mélange réactionnel à une température ambiante (22°C) sous agitation. La durée de la réaction est mentionnée dans le tableau ci-après.

On dose le produit formé à savoir le (1S)-1-phényléthanol par  
20 chromatographie en phase gazeuse.

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau 1 ci-après :

Ce tableau rend également compte de la réduction de l'acétophénone en présence d'un ligand non conforme à la présente invention, le (1S,2S)-N-tosyl-1,2-cyclohexanediamine.

Tableau 1

Exemple	ligand	durée	Rendement	e.e.
5		72 h	85 %	91 %
6		45 h	99 %	93 %
Témoin		38 h	1 %	—

On note que seuls les ligands portant des atomes de fluor sur le  
 5 carbone en  $\alpha$  du groupement sulfonyl sont efficaces.

EXEMPLES 7 ET 8

Réduction de l'acétophénone.

10 On utilise le même milieu réducteur que l'exemple 5 dont on reproduit le mode opératoire en modifiant la température.

Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

Tableau 2

Exemple	Température	Durée	Rendement	e.e.
7	5°C	15 jours	27 %	92 %
8	50°C	5 h	99 %	88 %

Il s'avère possible d'augmenter la vitesse de réaction par chauffage  
5 du milieu réactionnel sans porter préjudice au rendement énantiomérique.

EXEMPLE 9

Réduction de l'acétophénone.

10 On utilise le même milieu réducteur que l'exemple 5 dont on reproduit le mode opératoire en modifiant le rapport substrat / catalyseur.

On effectue donc la réduction sur 1 mmole d'acétophénone au lieu de 10 mmoles dans l'exemple 5 en gardant toute chose égale par ailleurs.

15 On obtient, au bout de 21 heures à 22°C, 99% du 1-phényléthanol avec un excès énantiomérique de 92% en faveur de l'isomère S.

Il apparaît que l'augmentation du rapport catalyseur/substrat n'a pas d'incidence significative sur l'énantiosélectivité de la réduction.

EXEMPLES 10 ET 11

20 Réduction de l'acétophénone.

On utilise le même milieu réducteur que l'exemple 5 dont on reproduit le mode opératoire mais en modifiant la nature du complexe

métallique. Le complexe retenu est ligandé avec le (1S, 2S) N-trifluorométhanesulfonyl-1,2-cyclohexanediamine.

Tableau 3

Ref Ex.	Complexe métallique	Durée	Rendement	e.e.
10	$[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$	96 h	52	90
11	$[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$	72 h	86	89
5	$[\text{RuCl}_2(\text{p-cymène})]$	72 h	85	91

5

Les résultats sont comparables en terme d'énantiosélectivité.

#### EXEMPLES 12 ET 13

Réduction de la 3',4'-diméthoxyacétophénone.

10

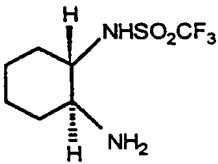
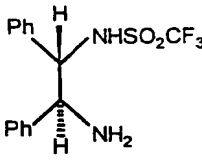
On utilise le même milieu réducteur que l'exemple 5 dont on reproduit le mode opératoire en utilisant soit le ligand préparé dans l'exemple 1, soit le ligand préparé dans l'exemple 3.

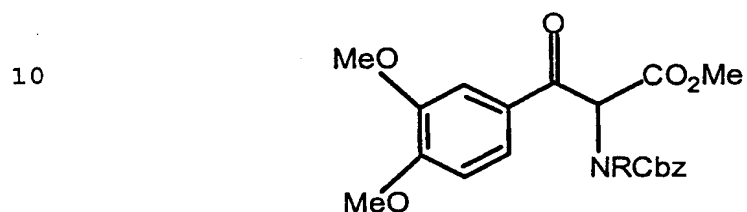
15

La durée est mentionnée dans le tableau ci-après. On dose le produit formé à savoir le (R)-3',4'-diméthoxy-1-phényléthanol par chromatographie liquide haute performance.

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau 4 ci-après :

Tableau 4

Ref ex.	Ligand	Rendement	e.e.
12		93 %	75 %
13		87 %	80 %

5 EXEMPLE 14Préparation des dérivés  $\beta$ -keto- $\alpha$ -acide aminé 1a, 1b.Les dérivés  $\beta$ -cétonique- $\alpha$ -acide aminé utilisés sont les suivants :

1a,b

a : R=Me

b : R=H

15

- Préparation du (3,4)-diméthoxyphényl)-2-(benzoyloxycarbonyl)méthylamino-3-oxopropanoate de méthyle (1a).

20 A du LHMDs hexamethyldisilazane de lithium refroidi à  $-78^{\circ}\text{C}$  (1,06 M dans le THF, 2 équivalents) est ajoutée une solution de Cbz-Sar-Ome



(1 équivalent, 0,5 g/ml dans le THF), dans le THF. Après agitation pendant 1 heure, une solution du chlorure de l'acide 3,4-diméthoxybenzoïque (1 eq., 0,5 g/ml THF) est ajouté via une canule. Le milieu réactionnel est agité pendant 30 min, versé dans une solution aqueuse saturée en  $\text{NH}_4\text{Cl}$  et extrait avec EtOAc. La phase organique est séchée avec une solution de chlorure de sodium suivie par du  $\text{MgSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Par concentration on obtient un sirop de couleur ambrée dans un rendement quantitatif.

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.84-2.86 (m, 3H, Nme), 3.62-3.91 (m, 9H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ , 2xOMe), 5.13-5.14 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.12 et 6.40 (2s, 0.8H, CH keto), 6.58-7.62 (m, 8H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ).

- Préparation du (3,4)-diméthoxyphényl)-2-(benzoyloxycarbonyl)méthylamino-3-oxopropanoate de méthyle (1b).

L'acide aminé cétonique 1b est préparé à partir du chlorure de l'acide 3,4-diméthoxybenzoïque suivant le protocole décrit pour le dérivé 1a. Le résidu concentré est ensuite purifié par chromatographie (éluent: hexane/EtOAc 3:1, puis 2:1) et cristallisé (hexane/EtOAc) pour conduire un rendement de 60 % en dérivé 1b.

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3.62 et 3.74 (2 br s, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 3.94 et 3.98 (2s, 6H, 2xOMe), 5.15 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.97 et 6.00 (d, 1.9H, CH keto ;  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.20 et 6.22 (d, 0.9H, NH ;  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.94-7.83 (m, 8H,  $\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{Ph}$ ).

#### EXEMPLE 15

Hydrogénations asymétriques par transfert hydrogène de dérivés  $\beta$ -keto- $\alpha$ -acide aminé à l'aide de complexes Ru(II) chiraux.

Le protocole général mis en œuvre est le suivant :

$[\text{RuCl}_2(p\text{-cym})]_2$  et la diamine chirale (1,5 équivalent par rapport atome de Ruthénium) sont agités dans de l'*iso*-propanol (1 ml, sec) à 80-

85°C pendant 3 heures sous argon. Après refroidissement à la température ambiante, l'acide aminé cétonique (1 mmole) dans le dichlorométhane (1 ml distillé sur du CaH<sub>2</sub>) et un mélange d'acide formique-triéthylamine (5 :2, 1 ml) sont ajoutés consécutivement.

5 L'agitation est maintenue à 50°C au temps indiqué dans le tableau 5. Le milieu réactionnel est ensuite extrait à l'acétate d'éthyle (15 ml) en présence d'une solution saturée de bicarbonate de sodium (15 ml). La phase organique est ensuite lavée avec une solution de chlorure de sodium (15 ml), séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée de manière à conduire

10 au dérivé hydroxy- de l'acide aminé attendu.

Les dérivés threo-2a et erythro-2a obtenus à l'issu de l'hydrogénation catalytique sont caractérisés par RMN :

15 - threo-(3,4-diméthoxyphényl)-2-[(benzoyloxycarbonyl)méthylamino]-3-hydroxypropanoate de méthyle (threo-2a).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 2.92 et 3.08 (2 br s, 3H, Nme), 3.69-3.91 (m, 9H, CO<sub>2</sub>Me, 2xOMe), 4.71-5.39 (m, 4H, CHN, CH<sub>2</sub>Ph, CHOH), 6.83-6.93(m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.15-7.35 (m, 5H, CH<sub>2</sub>Ph).

20 - erythro-(3,4-diméthoxyphényl)-2-[(benzoyloxycarbonyl)méthylamino]-3-hydroxypropanoate de méthyle (erythro-2a).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 2.58 et 2.60 (2 br s, 3H, NMe), 3.65 et 3.74 (2s, 3H, CO<sub>2</sub>Me), 3.80 et 3.87 (2s, 6H, 2xOMe), 4.08-4.17 (m, 1H, CHN), 4.71 (br s, 1H, OH), 5.04-5.26 (m, 3H, CH<sub>2</sub>Ph, CHOH), 6.72-6.92 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.24-7.39 (m, 5H, CH<sub>2</sub>Ph).

25

Les composés 2a,b (0,5 mmoles) sont ensuite déprotégés selon le protocole suivant :

30 On les agite avec 10% de Pd-C (15 mg) et HCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub> (0,13 g, 4 eq.) dans le méthanol toute une nuit. Le mélange est ensuite filtré sur Célite,

concentré, et extrait avec le dichlorométhane (10 ml) en présence d'une solution saturée de chlorure de sodium (5 ml) et une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (2 ml). La phase organique est séchée (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) et concentrée pour conduire à environ 95% de 2a,b. Avant la détermination  
5 de l'excès énantiomérique par HPLC sur colonne Chiralpack AD, l'échantillon est purifié sur plaque PLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 40 :1).

Les produits ainsi obtenus sont caractérisés par RMN.

L'ester threo-(3,4-diméthoxyphényl)-*N*-méthylsérine de méthyle  
10 (threo-2a).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 2.41 (s, 3H, Nme), 3.20 (d, 1H., CHN ;J=7.9Hz), 3.56 (s, 3.56 (s, 3H, CO<sub>2</sub>Me), 3.87 et 3.89 (2s, 6H, 2xOMe), 4.53 (d, 1H, CHOH :J=7.9Hz), 6.82-6.92 (3H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>).

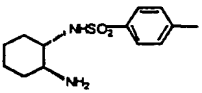
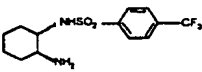
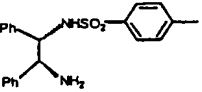
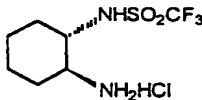
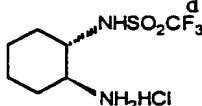
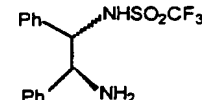
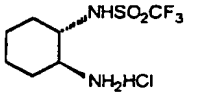
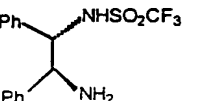
L'ester erythro -(3,4-diméthoxyphényl)-*N*-méthylsérine de méthyle  
15 (erythro-2a).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 2.42 (s, 3H, Nme), 3.53 (d, 1H., CHN ;J=5.7Hz), 3.69 (s, 3H, CO<sub>2</sub>Me), 3.87 et 3.88 (2s, 6H, 2xOMe), 4.93 (d, 1H, CHOH :J=5.7Hz), 6.76-6.84 (3H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>).

20

Le tableau 5 ci-après rend compte des conditions opératoires en termes de temps et rapport substrat/catalyseur retenus pour chaque ligand chiral testé et des rendements en dérivés hydroxyles obtenus ainsi qu'en énantiomères.

Tableau 5

essai	substrat	diamine chirale	Conditions		produits		
			S/C	Temps, h	conv., % <sup>a</sup>	threo / erythro <sup>b</sup>	%ee <sup>c</sup>
1	1a		40	96	25	97/3	72
2	1a		40	95	65	95/5	94
3	1a		40	62	75	95/5	82
4	1a		40	72	>95	95/5	98
5	1a		40	72	100	88/12	86
6	1a		40	35	100	95/5	99
7	1b		40	42	100	94/4	
8	1b		40	15	100	92/8	

- 5   <sup>a</sup> Estimé par analyse <sup>1</sup>H-RMN  
     <sup>b</sup> Déterminé par analyse <sup>1</sup>H-RMN à 300 MHz du composé 3 déprotégé  
     <sup>c</sup> Déterminé par analyse HPLC en utilisant une colonne Chiralpack AD  
     <sup>d</sup> [RuCl<sub>2</sub>(benzène)] est utilisé.

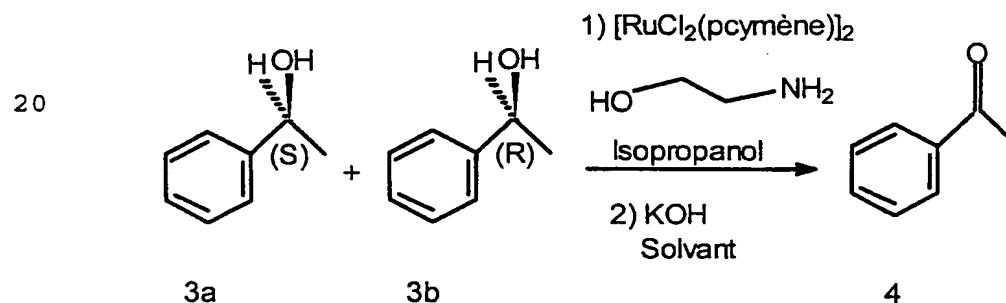
On note que l'énantiosélectivité est plus faible lorsque les ligands chiraux ne sont pas conformes à l'invention (essais 1 et 3).

- 10   De plus, il est nécessaire de prolonger significativement la réaction  
dans le temps pour ces deux essais afin d'obtenir un rendement énantiomérique significatif.

### EXEMPLE 16

- 15   Oxydation catalytique à l'aide de complexes de ruthénium selon l'invention.

L'oxydation est réalisée selon le schéma réactionnel suivant :



25

- 30   Dans un monocol de 25 ml, on introduit le complexe de ruthénium (31mg, 0.05mmol), le ligand (2 éq.) en solution dans 10ml d'isopropanol. Le milieu réactionnel est porté à 80°C sous atmosphère d'argon pendant ¾ d'heure. On concentre à sec à l'évaporateur rotatif puis on introduit l'alcool racémique 3a-3b (1.2g, 10 mmol, 200 éq.) et le solvant (5 ml). Le mélange est alors dégazé par barbotage d'argon pendant ½ heure puis, on ajoute la potasse en poudre (14mg, 0.25mmol, 5 éq.). Le milieu est agité sous atmosphère d'argon à 30°C.

On suit la réaction par CPG : colonne CYCLODEX B 236M  
 25mx0.25 $\mu$ m ; température initiale de la colonne 100°C ; température  
 finale de la colonne 150°C ; rate 2°C/min. ; température de l'injecteur  
 150°C ; température du détecteur 240°C ; volume injecté 2 $\mu$ l ; Temps de  
 5 rétention de la cyclopentanone = 2.25 min., du cyclopentanol = 2.6 min.n  
 de l'acétophénone 5 = 6.6min., de 4=9.2min., de 3=9.8 min.

Par CCM : éluant éther de pétrole/acétate d'éthyle 95/5 ; révélateur  
 UV ; Rf acétophénone=0.44 ; Rf phényl éthanol = 0.28.

10 1) Essai avec un ligand chiral :

- Le premier ligand répond à la formule suivante :

15



20

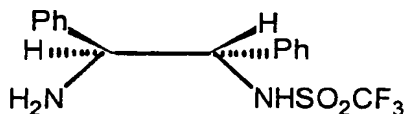
Cet essai est réalisé dans l'acétone. Le milieu réactionnel est  
 orange et devient marron en cours de réaction. Après 6 heures à 30°C, on  
 obtient, en pourcentage surface, 50% de 4 et un excès énantiomérique de  
 64% en faveur de l'alcool 3b.

25

En reprenant cet essai dans la cyclopentanone, on obtient un  
 mélange réactionnel rouge qui devient marron en cours de réaction. Après  
 6 heures à 30°C, on obtient, en pourcentage surface, 44% de 4 et un  
 excès énantiomérique de 52% en faveur de l'alcool 3b.

- Le second ligand répond à la formule suivante :

30



Un premier essai réalisé dans l'acétone conduit à un milieu réactionnel rose. Après 5 heures à 30°C, on obtient, en pourcentage surface, 53% de 4 et un excès énantiomérique de 85% en faveur de l'alcool 3b.

5

Le même essai réalisé dans la cyclopentanone conduit à un milieu réactionnel rouge. Après 5 heures à 30°C, on obtient, en pourcentage surface, 41 % de 4 et un excès énantiomérique de 85% en faveur de l'alcool 3b.

10

#### EXEMPLE 17

(1S,2S)-N-(Nonafluorobutanesulfonyl)-1,2-diphényléthylènediamine

A une solution de (1S,2S)-1,2-diphényléthylènediamine (100 mg, 0,47 mmol) et de 4-diméthylaminopyridine (57 mg, 0,47 mmol) dans l'acétonitrile (5 ml), on ajoute du fluorure de nonafluorobutanesulfonyle (100 µl, 0,56 mmol). Après agitation une nuit entière, une nouvelle partie de fluorure de nonafluorobutanesulfonyle est ajoutée (100 µl, 0,56 mmol). Le mélange est ajouté une journée, concentré et extrait entre l'eau (10 ml) et l'acétate d'éthyle (20 ml). La phase organique est séchée (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) et concentrée de manière à obtenir un mélange du produit de départ et du produit final. On réalise une purification par chromatographie (EtOAc/MeOH 40.1) suivie par un traitement avec de l'éther pour obtenir un composé sous forme cristalline (115 mg, 49 %).

25 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 4,41 (d, 1H, CHNH<sub>2</sub> ; J=3,0 Hz), 4,76 (d, 1H, CHNH ; J=3,0 Hz), 7,38 (m, 10H, 2 x Ph).

#### EXEMPLE 18

Hydrogénation asymétrique au moyen d'un complexe de ruthénium  
30 comprenant à titre de ligand le composé de l'exemple 17.

[RuCl<sub>2</sub>(p-cymène)]<sub>2</sub> (12,5 µmol) et (1S,2S)-N-(nonafluorobutanesulfonyl)-1,2-diphényléthylènediamine (30 µmol, 1,2 eq. par atome de ruthénium) sont agités dans de l'isopropanol (1 ml) à 80°C pendant 2 heures. L'oxopropanoate de méthyle 2-  
5 [(benzyloxycarbonyl)méthylamino]-3-(3,4-diméthoxyphényl) (0,40 g, 1 mmol) dans le dichlorométhane (1 ml) et HCO<sub>2</sub>H-Et<sub>3</sub>N (5.2, 1 ml) sont ensuite successivement ajoutés à température ambiante. L'agitation est maintenue à 45 °C pendant 27 heures de manière à obtenir 10 % de conversion. Le mélange réactionnel est ensuite extrait entre l'acétate  
10 d'éthyle et une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, la phase organique est lavée avec une solution de chlorure de sodium, séchée (MgSO<sub>4</sub>) et concentrée. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : threo/erythro=95,5.

#### EXEMPLE 19

15 le (1S,2S) -N- [3,5-Bis (trifluorométhane)phénylsulfonyl]-1,2-cyclohexanediamine.

Dans un tricol de 50 ml, muni d'une ampoule d'addition, d'une sonde de température et d'un barreau aimanté avec agitation par un  
20 agitateur magnétique :

On charge :

-0,50 g de (1S,2S)-1,2-cyclohexanediamine,

-1.37 g de chlorure de 3,5-bis(trifluorométhane)phénylsulfonyle, et

-20 ml de dichlorométhane.

25 On commence par charger le chlorure de sulfonyle et le dichlorométhane puis on établit une atmosphère de gaz inertes (azote). Le mélange réactionnel est refroidi à une température de 3°C à l'aide d'un bain de glace. On charge lentement (durée 10 min) la diamine en solution dans du dichlorométhane (10 ml) au moyen d'une ampoule d'addition. Le  
30 mélange réactionnel est laissé remonter à température ambiante (22°C) sous agitation pendant deux heures. Le milieu réactionnel est dilué avec



30 ml de dichlorométhane puis lavé avec 10 ml d'HCl (2M). La phase aqueuse est ajustée à un pH entre 7 et 8 par ajout d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2M puis est extraite avec 2 x 25 ml de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis évaporée sous vide. On récupère 330 mg d'un solide blanc correspondant au (1S,2S)-N-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzènesulfonyl]-1,2-cyclohexanediamine.

#### EXEMPLE 20

(1S,2S)-N- [3,5-Bis (trifluorométhane) benzènesulfonyl] 1,2-diphényléthylènediamine.

Dans un tricol de 50 ml, muni d'une ampoule d'addition, d'une sonde de température et d'un barreau aimanté avec agitation par un agitateur magnétique :

On charge :

- 2 g de (1S,2S)-1,2-diphényléthylènediamine,
- 2.94g de chlorure de 3,5-bis(trifluorométhyl)benzènesulfonyl, et
- 25 ml de dichlorométhane.

On commence par charger la diamine et le dichlorométhane (20 ml) puis on établit une atmosphère de gaz inertes (azote). Le mélange réactionnel est refroidi à une température de 3°C à l'aide d'un bain de glace. On charge lentement (durée 10 min) le chlorure de sulfonyl en solution dans du dichlorométhane (5 ml) au moyen d'une ampoule d'addition. Le mélange réactionnel est laissé remonter à température ambiante (22°C) sous agitation pendant deux heures puis le solide formé est filtré. Le solide est mis en solution dans du dichlorométhane (50 ml) puis cette phase organique est lavée avec de l'eau distillée (10ml). La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis évaporée sous vide. On récupère 2.2 g d'un solide blanc correspondant au (1S,2S)-N-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzènesulfonyl]-1,2-diphényléthylène diamine.

EXEMPLE 21

(1S,2S)-N-(pentafluorobenzènesulfonyl)1,2-cyclohexanediamine.

5 Dans un tricol de 50 ml, muni d'une sonde de température et d'un barreau aimanté avec agitation par un agitateur magnétique :

On charge :

-0,50 g de (1S,2S)-1,2-cyclohexanediamine,

-650 µl de chlorure de pentafluorobenzènesulfonyle, et

10 -10 ml de dichlorométhane.

On commence par charger la diamine et le dichlorométhane puis on établit une atmosphère de gaz inertes (azote). Le mélange réactionnel est refroidi à une température de 3°C à l'aide d'un bain de glace. On charge lentement (durée 5 min) le chlorure de sulfonyle au moyen d'une  
15 seringue. Le mélange réactionnel est laissé remonter à température ambiante (22°C) sous agitation pendant deux heures. Le milieu réactionnel est dilué avec 30 ml de dichlorométhane puis lavé avec 10 ml d'HCl (2M). La phase aqueuse est ensuite ajustée à un pH entre 7 et 8 par ajout d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2M puis est  
20 extraite avec 2 x 25 ml de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis évaporée sous vide. On récupère 250 mg d'un solide blanc correspondant au (1S,2S)-N-pentafluorobenzènesulfonyl-1,2-cyclohexanediamine.

25 EXEMPLE 22

(1S,2S)-N-(pentafluorobenzènesulfonyl)1,2-diphényléthylènediamine.

Dans un tricol de 50 ml, muni d'une ampoule d'addition, d'une sonde de température et d'un barreau aimanté avec agitation par un  
30 agitateur magnétique :

On charge :

- 2.15 g de (1S,2S)-1,2-diphényléthylènediamine,
- 500 µl de chlorure de pentafluorobenzènesulfonyl, et
- 25 ml de dichlorométhane.

On commence par charger la diamine et le dichlorométhane (20 ml)  
5 puis on établit une atmosphère de gaz inertes (azote). Le mélange réactionnel est refroidi à une température de 3°C à l'aide d'un bain de glace. On charge lentement (durée 30 min) le chlorure de sulfonyl en solution dans du dichlorométhane (5 ml) au moyen d'une ampoule d'addition. Le mélange réactionnel est laissé remonter à température  
10 ambiante (22°C) sous agitation pendant deux heures puis le solide formé est filtré. La phase organique est lavée successivement avec 5 ml d'HCl (2M) et 5 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis évaporée sous vide. On récupère 1.01 g d'un solide blanc correspondant au chlorure d'ammonium de la (1S,2S)-N-pentafluorobenzène sulfonyl-1,2-diphényléthylène diamine.  
15

### EXEMPLE 23

(1S,2S)-N-(nonafluorobutanesulfonyl)1,2-cyclohexanediamine.

20

Dans un tricol de 50 ml, muni d'une ampoule d'addition, d'une sonde de température et d'un barreau aimanté avec agitation par un agitateur magnétique :

On charge :

- 25 -1.0 g de (1S,2S)-1,2-cyclohexanediamine,
- 3.5 ml de fluorure de nonafluorobutanesulfonyl,
- 6.9 ml de diisopropyléthylamine, et
- 15 ml de dichlorométhane.

On commence par charger la diamine et le dichlorométhane (20 ml)  
30 puis on établit une atmosphère de gaz inertes (azote). Le mélange réactionnel est refroidi à une température de 3°C à l'aide d'un bain de

glace. On charge la base puis lentement (durée 10 min) le fluorure de sulfonyle. Le mélange réactionnel est laissé remonter à température ambiante (22°C) sous agitation pendant six heures. Le milieu réactionnel est dilué avec du diéthyl éther (50 ml) puis lavé successivement avec  
5 3x10ml d'HCl (2M) et 5 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis évaporée sous vide. Le résidu obtenu est cristallisé dans du diéthyl éther et on récupère 0.70 g d'un solide blanc correspondant au chlorure d'ammonium du (1S,2S)-N-nonafluorobutanesulfonyl-1,2-cyclohexane diamine.

10

#### EXEMPLE 24

Réduction de l'acétophénone.

On utilise comme milieu réducteur :

- 15 - un mélange azéotropique d'acide formique et de triéthylamine  
- le [RuCl<sub>2</sub>(p-cymène)]<sub>2</sub> comme complexe métallique et  
- le (1S,2S)-N-(3,5-bis(trifluorométhane)benzènesulfonyl) 1,2  
cyclohexane diamine : ligand 1,  
- le (1S,2S)-N-(3,5-bis-(trifluorométhane)benzènesulfonyl)1,2-  
20 diphényléthylène diamine : ligand 2,  
- le (1S,2S)-N-(pentafluorobenzènesulfonyl 1,2 cyclohexane  
diamine : ligand 3,  
- le (1S,2S)-N-(pentafluorobenzènesulfonyl)) 1,2-diphényléthylène  
diamine : ligand 4, et  
25 - le (1S,2S)-N-(nonafluorobutanesulfonyl) 1,2 cyclohexane  
diamine : ligand 5.

comme ligands chiraux.

Dans un ballon de 25 ml, muni d'un barreau aimanté avec agitation par un agitateur magnétique, on charge :

- 30 - 10 mmoles d'acétophénone  
- 0.05 mmole de [RuCl<sub>2</sub>(p-cymène)]<sub>2</sub>  
- 0.1 mmole du ligand considéré

- 2 ml d'acide formique
- 3 ml de triéthylamine.

On commence par charger le complexe de ruthénium, le ligand et 10 ml d'isopropanol. On établit une atmosphère d'argon puis on chauffe le milieu réactionnel à une température de 80°C pendant 30 min. On évapore le solvant sous pression réduite et on obtient un solide de couleur rouge.

Dans un autre ballon de 25 ml, refroidi par un bain de glace et muni d'un barreau aimanté avec agitation par un agitateur magnétique, on charge 3 ml de triéthylamine, 2 ml d'acide formique et 10 mmoles d'acétophénone. On purge le mélange réactionnel avec de l'argon puis on transfère cette solution dans le ballon contenant le catalyseur.

On laisse le mélange réactionnel à une température ambiante (22°C) sous agitation. La durée de la réaction est mentionnée dans le tableau ci-après.

On dose le produit formé à savoir le (1S)-1-phényléthanol par chromatographie en phase gazeuse.

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau 6 ci-après :

Tableau 6

ligand	Durée	Rendement	e.e.
1	94 h	91 %	95 %
2	48 h	98 %	97 %
3	96 h	57 %	91 %
4	25 h	99 %	97 %
5	72 h	99 %	93 %

On note que l'ensemble des ligands testés conduit à un e.e. satisfaisant.

**EXEMPLE 25**

Réduction de la 3',4'-diméthoxyacétophénone.

On utilise le même milieu réducteur que l'exemple 24 dont on  
5 reproduit le mode opératoire en utilisant soit le ligand 1, soit le ligand 2.

La durée est mentionnée dans le tableau ci-après. On dose le produit formé à savoir le (R)-3',4'-diméthoxy-1-phényléthanol par chromatographie liquide haute performance.

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau 7 ci-après :

10

Tableau 7

Ligand	durée	Rendement	e.e.
ligand 1 de l'exemple 24	20 h	85 %	91 %
ligand 2 de l'exemple 24	8 h	88 %	91 %

**EXEMPLE 26**

15 Réduction du benzoylacétate d'éthyle.

On utilise le même milieu réducteur que l'exemple 24 dont on reproduit le mode opératoire en utilisant le ligand préparé dans l'exemple 1, à savoir le (1S,2S)-N-(trifluorométhanesulfonyl)-1,2  
20 cyclohexanediamine, ou le ligand 2 de l'exemple 24.

La durée est mentionnée dans le tableau ci-après.

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau 8 ci-après :

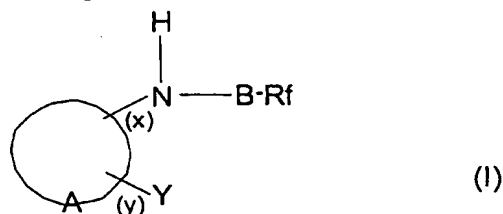
Tableau 8

Ligand	Durée	Rendement	e.e.
ligand de l'exemple 1	8 h	57 %	73 %
ligand 2 de l'exemple 24	72 h	67 %	95 %

REVENDICATIONS

## 1. Composé de formule générale I

5



dans laquelle

10

- B représente

(i)  $-\text{CO}-$ , ou(ii)  $-\text{SO}_2-$ ,

- Rf représente

(i) un atome d'halogène, de préférence le fluor,

15

(ii) un radical alkyle de préférence en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_{12}$  ou cycloalkyle de préférence en  $\text{C}_3$  à  $\text{C}_{12}$ , mono-, poly- ou per-halogéné dont la chaîne halogénoalkyle est éventuellement interrompue par un ou plusieurs atome(s) d'oxygène ou de soufre,

20

(iii) un radical aryle, de préférence en  $\text{C}_6$  à  $\text{C}_{12}$ , substitué par au moins un radical alkyle halogéné tel que défini en (ii),

(iv) un radical aryle, mono-, poly- ou per-halogéné de préférence en  $\text{C}_6$  à  $\text{C}_{12}$ , ou

25

(v) un radical choisi parmi  $\text{R}_\text{A}-\text{CF}_2$ ,  $-\text{R}_\text{A}-\text{CF}_2-\text{CF}_2-$ ,  $\text{R}_\text{A}-\text{CF}_2-\text{CF}(\text{CF}_3)-$ ,  $\text{CF}_3-\text{C}(\text{R}_\text{A})\text{F}-$  et  $(\text{CF}_3)\text{R}_\text{A}-$  avec  $\text{R}_\text{A}$  représentant un atome d'hydrogène ou possédant l'une quelconque des significations données ci-dessous pour  $\text{R}_\text{B}$  et  $\text{R}_\text{C}$ .

- Y représente un groupement  $\text{OH}$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}_\text{B}$  ou  $\text{NR}_\text{B}\text{R}_\text{C}$ , avec  $\text{R}_\text{B}$  et  $\text{R}_\text{C}$  différents d'un atome d'hydrogène et représentant indépendamment l'un de l'autre un radical choisi parmi :

30

(i) une chaîne alkyle, de préférence en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_{10}$ , éventuellement interrompue par un ou plusieurs atome(s) d'oxygène ou de soufre ou



fonction(s) carbonyle et éventuellement substituée par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes carboxyle,

(ii) une chaîne alcényle, de préférence en  $C_2$  à  $C_{10}$ , éventuellement interrompue par un ou plusieurs atome(s) d'oxygène ou de soufre ou fonction(s) carbonyle et éventuellement substituée par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ou groupe(s) carboxyle ;

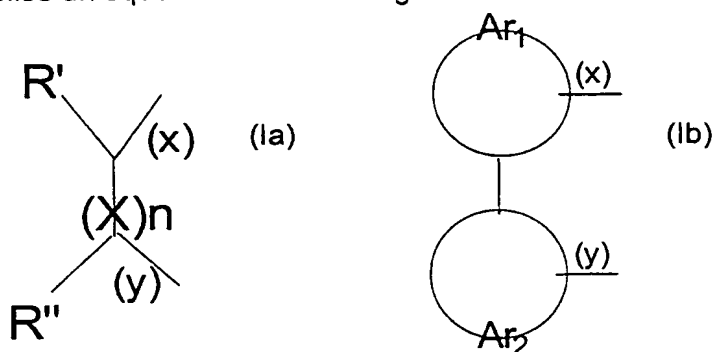
(iii) un groupe aryle, de préférence en  $C_6$  à  $C_{12}$ , éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ou groupe(s) alkyle ou alcényle ;

(iv) un groupe arylalkyle, de préférence en  $C_7$  à  $C_{15}$ , éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ;

(v) un groupe arylalcényle, de préférence en  $C_8$  à  $C_{15}$ , éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ;

- A symbolise un squelette de formule générale Ia ou Ib.

15



20

dans lesquelles

-  $R'$  et  $R''$  représentent indépendamment l'un de l'autre un radical hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone qui peut être un radical aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un radical cycloaliphatique saturé, insaturé, aromatique, monocyclique ou polycyclique, incorporant ou non un ou plusieurs hétéroatomes sous réserve que lorsque B représente un groupement  $SO_2$ , n a pour valeur zéro,  $R_f$  représente un groupement  $CF_3$ , Y représente un groupement  $NH_2$  alors  $R'$  et  $R''$  ne représentent pas simultanément un noyau phényle non substitué ; ledit radical cycloaliphatique étant le cas échéant porteur d'un

25

30

radical aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié avec la chaîne alkyle pouvant être interrompue par un ou plusieurs atomes d'oxygène et/ou fonction carbonyle et le cas échéant substituée de préférence en fin de chaîne par un radical cyclique aromatique ou non ; lesdits radicaux  
5 pouvant le cas échéant être substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, de préférence le fluor et/ou un ou plusieurs radicaux alkyles en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub> de préférence en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub> ou encore les deux substituants R' et R'' sont liés entre eux de manière à constituer un radical cycloaliphatique tel que défini ci-dessus,

- 10           - X représente un groupement méthylène le cas échéant substitué,  
              - n est un entier variant de zéro à 3, et  
              - Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> symbolisent, indépendamment l'un de l'autre deux cycles aromatiques substitués ou non, condensés ou non et portant le cas  
15 échéant un ou plusieurs hétéroatomes, de préférence en C<sub>6</sub> à C<sub>12</sub> et pouvant former des systèmes ortho ou ortho et péri-condensés entre eux,  
              - x et y repèrent respectivement les deux liaisons établies entre le squelette symbolisé par A et les groupements amino et Y  
et ses dérivés.

20

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que B représente un groupement -SO<sub>2</sub>-.

25           3. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que Y représente un groupement NH<sub>2</sub> ou NHR<sub>B</sub> avec R<sub>B</sub> tel que défini en revendication 1.

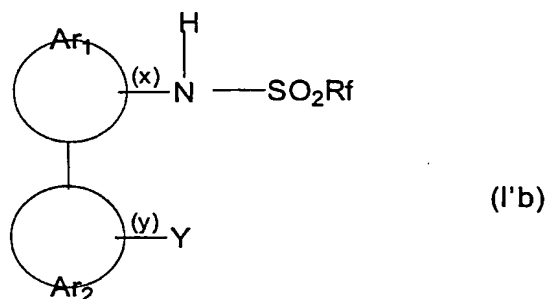
              4. Composé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R<sub>f</sub> représente

- 30           (i) un atome d'halogène, de préférence le fluor,  
              (ii) un radical alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>10</sub> ou cycloalkyle en C<sub>3</sub> à C<sub>10</sub> mono-poly- ou per-halogéné,

- (iii) un radical phényle substitué par au moins un radical alkyle en  $C_1$  à  $C_4$  mono- poly- ou per- halogéné, ou  
 (iv) un radical aryle mono-, poly- ou perhalogéné en  $C_6$ .

5. Composé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que Rf représente un radical  $CF_3$ ,  $C_4F_9$ , ou un radical phényle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène de préférence de fluor, ou par un ou plusieurs groupements alkyle en  $C_1$ - $C_2$  mono-, poly- ou perfluoré.

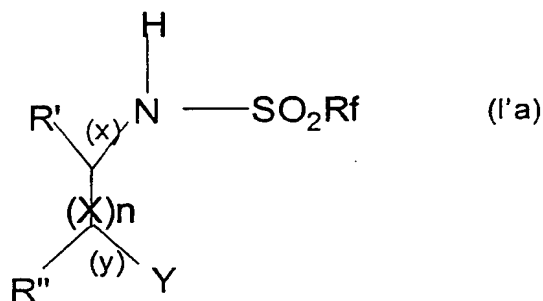
6. Composé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en qu'il répond à la formule générale l'b



dans laquelle :

Rf, (x), (y) et Y sont tels que définis dans l'une des revendications 1 à 5 et  $Ar_1$  et  $Ar_2$  figurent ensemble un groupement dérivant du diphenyl-2, 2'-diyle ou un groupement dinaphtyl-2,2'-diyle.

7. Composé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale l'a



dans laquelle

- R<sub>f</sub>, X, n, (x), (y) et Y sont tels que définis ci-dessus en formule générale

5 l, et

- R' et R'' représentent indépendamment l'un de l'autre un radical carbocyclique ou hétérocyclique, saturé, insaturé, aromatique, monocyclique ou polycyclique, sous réserve que lorsque n a pour valeur zéro, R<sub>f</sub> représente un groupement CF<sub>3</sub>, Y un groupement NH<sub>2</sub> alors R' et

10 R'' ne représentent pas simultanément un noyau phényle non substitué ou R' et R'' peuvent être liés de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un radical carbocyclique ou hétérocyclique, ayant de 1 à 20 atomes de carbone saturé, insaturé, aromatique, monocyclique ou polycyclique.

15

8. Composé selon l'une des revendications 1 à 5 ou 7, caractérisé en ce que n a pour valeur 0.

9. Composé selon l'une des revendications 1 à 5 ou 7 et 8,  
20 caractérisé en ce que R' et R'' sont liés entre eux de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un radical cyclohexyle.

10. Composé selon l'une des revendications 1 à 5 et 7 à 9, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi

- 25 - chlorure d'ammonium du (1S,2S)-N-trifluorométhanesulfonyl-1,2-cyclohexanediamine,  
- (1S,2S)-N-trifluorométhanesulfonyl-1,2-cyclohexanediamine,  
- (1S,2S)-N-trifluorométhanephénylsulfonyl-1,2-cyclohexanediamine,  
- (1S,2S)-N-N-(Nonafluorobutanesulfonyl)-1,2-diphényléthylènediamine,  
30 - (1S,2S)-N-(Nonafluorobutanesulfonyl)-1,2 cyclohexanediamine,  
- (1S,2S)-N-(pentafluorophénylsulfonyl)-1,2 cyclohexanediamine,  
- (1S,2S)-N-(pentafluorophénylsulfonyl)-1,2-diphényléthylènediamine,

- (1S,2S)-N-(3,5-bis (trifluorométhane) phénylsulfonyl)1,2-cyclohexanediamine, et
- (1S,2S)-N-(3,5-bis (trifluorométhane) phénylsulfonyl) 1,2-diphényléthylènediamine.

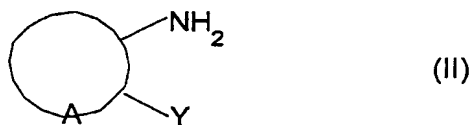
5

11. Composé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il se présente sous une forme optiquement active.

12. Composé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que les deux carbones de la formule générale I, impliqués respectivement au niveau des liaisons symbolisées par (x) et (y) constituent deux centres de chiralité de même configuration.

13. Procédé de préparation d'un composé de formule générale I tel que décrit dans l'une des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule générale II

20



avec A et Y étant tels que définis en revendications 1 à 12 avec un composé de formule générale III

25



avec Rf et B étant tels que définis en revendications 1 à 5 et X' représentant un atome d'halogène, de préférence le chlore ou le fluor ou un groupement  $\text{OSO}_2\text{Rf}$  et en ce que l'on récupère ledit composé de formule générale I.

30

14. Procédé de préparation selon la revendication 13, caractérisé en ce que la réaction est réalisée en présence d'une base.

5 15. Procédé de préparation selon la revendication 13 ou 14, caractérisé en ce que l'on fait réagir le composé de formule générale II avec le composé de formule générale III dans un rapport molaire II/III inférieur ou égal à 1.

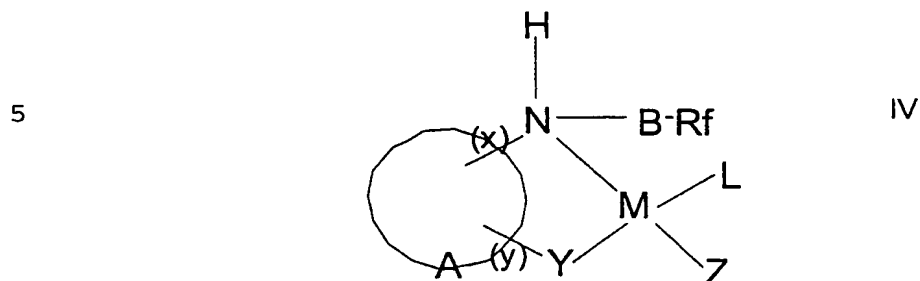
10 16. Utilisation d'un composé de formule générale I tel que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 et sous une forme optiquement active pour la préparation de coordinats de complexes métalliques catalytiques utiles pour réaliser des synthèses asymétriques en chimie organique.

15 17. Utilisation d'un composé de formule générale I tel que défini dans l'une des revendications 1 à 12 et sous une forme optiquement active pour la préparation de coordinats de complexes métalliques catalytiques utiles pour réaliser une hydrogénation asymétrique énantiosélective de dérivés cétoniques.

20 18. Utilisation d'un composé de formule générale I tel que défini dans l'une des revendications 1 à 12 sous une forme optiquement active, pour la préparation de coordinats de complexes métalliques catalytiques utiles pour réaliser une oxydation énantiosélective de fonctions  
25 hydroxyles.

19. Complexe métallique à base d'un métal de transition et comprenant à titre de ligand dudit métal au moins une forme optiquement active d'un composé de formule générale I tel que définie dans l'une des  
30 revendications 1 à 12.

20. Complexe métallique selon la revendication 19, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale IV



10 dans laquelle :

- A, B, Rf et Y sont tels que définis dans l'une des revendications 1 à 12,
- les carbones portant les liaisons (x) et (y) possèdent la même configuration absolue,
- M est un métal de transition choisi parmi le rhodium, le ruthénium, le
- 15 rhénium, l'iridium, le cobalt, le nickel, le platine et le palladium,
- Z représente un ligand anionique coordinant, et
- L représente un ligand aliphatique insaturé comprenant au moins une double liaison ou un ligand carbocyclique ou hétérocyclique de préférence de 5 à 8 atomes et comprenant au moins une double liaison,
- 20 non.

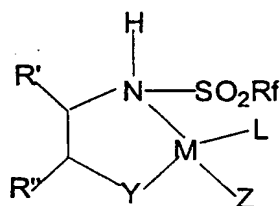
21. Complexe selon la revendication 20, caractérisé en ce que

- M représente le ruthénium, le rhodium ou l'iridium,
- Z représente un atome d'halogène de préférence le chlore ou le brome,
- 25 - L représente un ligand aromatique en C<sub>6</sub> à C<sub>12</sub> ou un motif cyclopentadiényle ou cyclooctatriène substitués le cas échéant par un ou plusieurs groupements alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>.

22. Complexe selon la revendication 19 ou 21, caractérisé en ce

30 qu'il répond à la formule générale IVa

5



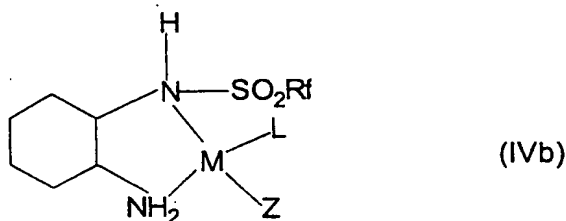
(IVa)

dans laquelle :

- R' et R'' représentent indépendamment l'un de l'autre un radical
- 10 carbocyclique ou hétérocyclique en C<sub>1</sub> à C<sub>20</sub> saturé, insaturé, aromatique, monocyclique ou polycyclique tel que défini précédemment, sous réserve que lorsque Rf représente un groupement CF<sub>3</sub>, Y un groupement NH<sub>2</sub> alors R' et R'' ne représentent pas simultanément un noyau phényle non substitué ou R' et R'' sont liés entre eux de manière à constituer avec les
- 15 atomes de carbone qui les portent un radical carbocyclique ou hétérocyclique de 4 à 20 atomes saturé, insaturé, aromatique, monocyclique ou polycyclique, et
- Rf représente
  - (i) un atome d'halogène, de préférence le fluor,
  - 20 (ii) un radical alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>10</sub> ou cycloalkyle en C<sub>3</sub> à C<sub>10</sub>, poly- ou per-halogéné,
  - (iii) un radical phényle substitué par au moins un radical en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub> polyhalogéné,
  - (iv) un radical phényle mono-, poly- ou perhalogéné et
  - 25 - Y, L et Z sont tels que définis ci-dessus.

23. Complexe selon l'une des revendications 19 à 22, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale IVb.





avec L, Z et M tels que définis en revendication 20 ou 21.

24. Complexe selon la revendication 22 ou 23, caractérisé en ce que

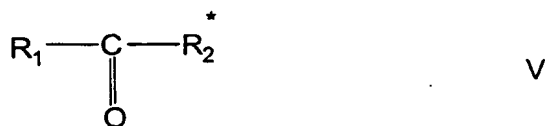
- L représente un aromatique choisi parmi le benzène, le para-méthylisopropylbenzène ou l'hexaméthylbenzène,
- Z un atome de chlore ou un atome de brome, et
- M un atome de ruthénium.

25. Complexe selon l'une des revendications 19 à 24, caractérisé en ce qu'il possède à titre de ligand au moins un composé choisi parmi le (1S,2S)-N-trifluorométhanesulfonyl-1,2-cyclohexanediamine, le (1S,2S)-N-trifluorométhane-phénylsulfonyl-1,2-cyclohexanediamine, le (1S,2S)-N-(Nonafluorobutanesulfonyl)-1,2-diphényléthylènediamine, le (1S,2S)-N-(Nonafluorobutanesulfonyl)-1,2 cyclohexanediamine, le (1S,2S)-N-(pentafluorophénylsulfonyl)-1,2 cyclohexanediamine, le (1S,2S)-N-(pentafluorophénylsulfonyl)-1,2-diphényléthylènediamine, le (1S,2S)-N-(3,5-bis (trifluorométhane) phénylsulfonyl)1,2-cyclohexanediamine, le (1S,2S)-N-(3,5-bis (trifluorométhane) phénylsulfonyl) 1,2-diphényléthylènediamine.

26. Procédé de préparation d'un complexe selon l'une des revendications 19 à 25, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé de formule générale I tel que défini en revendications 1 à 12 et sous une forme optiquement active avec le composé de métal de transition retenu dans un solvant organique approprié.

27. Utilisation d'un complexe métallique tel que défini dans l'une des revendications 19 à 25 pour procéder à la réduction asymétrique d'un dérivé cétonique.

- 5 28. Utilisation selon la revendication 27, caractérisée en ce que le composé portant la fonction cétonique répond à la formule générale V.



10

dans laquelle

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre :

- (i) une chaîne alkyle, de préférence en C<sub>1</sub> à C<sub>10</sub>, éventuellement interrompue par un ou plusieurs atome(s) d'oxygène ou de soufre ou fonction(s) carbonyle et éventuellement substituée par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes carboxyle,

- (ii) une chaîne alcényle ou alcynyle de préférence en C<sub>2</sub> à C<sub>10</sub>, éventuellement interrompue par un ou plusieurs atome(s) d'oxygène ou de soufre ou fonction(s) carbonyle et éventuellement substituée par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ou groupe(s) carboxyle ;

- (iii) un groupe aryle, de préférence en C<sub>6</sub> à C<sub>12</sub>, éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ou groupe(s) alkyle ou alcényle ;

- (iv) un groupe arylalkyle, de préférence en C<sub>7</sub> à C<sub>15</sub>, éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ;

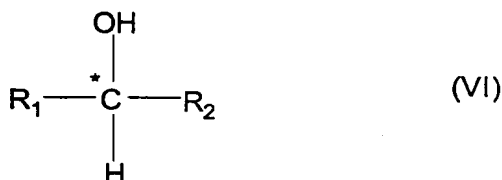
- (v) un groupe arylalcényle, de préférence en C<sub>8</sub> à C<sub>15</sub>, éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ;

- \* indique la présence éventuelle R<sub>2</sub> d'un centre d'asymétrie situé en position α de la fonction carbonyle.

30

29. Procédé de préparation d'un alcool secondaire optiquement actif de formule générale VI

5



dans laquelle :

10 - R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre :

(i) une chaîne alkyle, de préférence en C<sub>1</sub> à C<sub>10</sub>, éventuellement interrompue par un ou plusieurs atome(s) d'oxygène ou de soufre ou fonction(s) carbonyle et éventuellement substituée par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes carboxyle,

15 (ii) une chaîne alcényle ou alcynyle, de préférence en C<sub>2</sub> à C<sub>10</sub>, éventuellement interrompue par un ou plusieurs atome(s) d'oxygène ou de soufre ou fonction(s) carbonyle et éventuellement substituée par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ou groupe(s) carboxyle ;

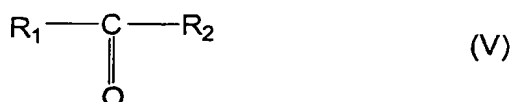
20 (iii) un groupe aryle, de préférence en C<sub>6</sub> à C<sub>12</sub>, éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ou groupe(s) alkyle ou alcényle ;

(iv) un groupe arylalkyle, de préférence en C<sub>7</sub> à C<sub>15</sub>, éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ;

25 (v) un groupe arylalcényle, de préférence en C<sub>8</sub> à C<sub>15</sub>, éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène, et

- \* signale la présence d'un centre de chiralité au niveau du carbone, caractérisé en ce qu'il met en oeuvre la réduction asymétrique d'un composé de formule générale V

30



tel que défini en revendication 28, en présence d'un complexe métallique dont le métal de transition possède à titre de ligand au moins une forme optiquement active d'un composé de formule générale I telle que définie en revendications 1 à 12.

5

30. Procédé selon la revendication 29, caractérisé en ce que le complexe métallique est tel que défini en revendications 20 à 25.

31. Procédé selon la revendication 29 ou 30, caractérisé en ce que  
10 le complexe est utilisé à raison de 1/10.000 à 1/1 par rapport au composé carbonylé de formule générale V.

32. Procédé selon l'une des revendications 29 à 31, caractérisé en ce que la réaction est réalisée en présence d'un donneur d'hydrogène.

15

33. Utilisation d'un complexe métallique tel que défini dans l'une des revendications 19 à 25 pour réaliser l'oxydation catalytique énantiosélective d'un alcool secondaire chiral sous forme d'un mélange racémique.

20

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/TR 00/01662

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07B53/00 C07B41/02 C07B41/06 C07C311/09 C07C311/20  
 C07C29/143 C07C33/20 C07C269/06 C07C271/28 C07C45/29  
 C07C49/78

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07B C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>J.J. BECKER, ET AL.: "Synthesis and characterisation of chiral platinum(II) sulphonamides: (dppe)Pt(NN) and (dppe)Pt(NO) complexes"            INORGANIC CHEMISTRY,            vol. 38, no. 4,            22 February 1999 (1999-02-22), pages            798-801, XP000884083            American Chemical Society, Washington, DC,            US            ISSN: 0020-1669            * compounds 3a, 4a *</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	<p>1,2,4,5,            7,8,11,            16,19,26</p>

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 October 2000

Date of mailing of the international search report

06/11/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 00/01662

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	B.T. CHO, ET AL.: "Catalytic enantioselective reactions. Part 12. Enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes catalysed by zinc complexes modified with chiral beta-sulphonamido alcohols" SYNTHETIC COMMUNICATIONS, vol. 29, no. 3, 14 January 1999 (1999-01-14), pages 521-531, XP000879317 Marcel Dekker, Basel, CH ISSN: 0039-7911 * compound 1b *	1,2,4,5, 7-9, 11-17, 19, 26-29,31
X	--- L.T. ARMISTEAD, ET AL.: "Synthesis and structure of chiral titanium(IV) complexes containing N-substituted amino alcohols" ORGANOMETALLICS, vol. 17, no. 19, 14 September 1998 (1998-09-14), pages 4232-4239, XP000884073 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0276-7333 * compounds 1a, 2a *	1,2,4,5, 7,8, 11-16, 19,26
A	--- S. HASHIGUCHI, ET AL.: "Asymmetric transfer hydrogenation of aromatic ketones catalysed by chiral ruthenium(II) complexes" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 117, no. 28, 19 July 1995 (1995-07-19), pages 7562-7563, XP002092422 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0002-7863 cited in the application the whole document	1,16,27
X	--- D. XU, ET AL.: "Ethyl trifluoroacetate: a powerful reagent for differentiating amino groups" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 36, no. 41, 9 October 1995 (1995-10-09), pages 7357-7360, XP002093313 Elsevier Science Publishers, Amsterdam, NL ISSN: 0040-4039 * table, entries 4, 5, 6 *	1-5,7-9, 11-15
	--- -/--	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: 1al Application No

PCT/TR 00/01662

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	A. PAU, ET AL.: "Amides and formamides with antioceptive activity" IL FARMACO, vol. 48, no. 9, September 1993 (1993-09), pages 1291-1299, XP002131412 Società Chimica Italiana, Pavia, IT ISSN: 0014-827X * compound 40 *	1,2,4,5, 7-9, 13-15
X	Y. KAWAKAMI, ET AL.: "An asymmetric synthesis of lactones from cyclic acid anhydrides with chiral binaphthyldiamines" AGRICULTURAL AND BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 50, no. 3, March 1986 (1986-03), pages 693-698, XP002131413 Agricultural Chemical Society of Japan, Tokyo, JP ISSN: 0002-1369 * compound 1b *	1-6, 11-13
X	US 4 098 904 A (J. SZMUSZKOVICZ) 4 July 1978 (1978-07-04) examples 3,5,17,24,31,36,38	1-5,7-9, 13-15
X	K. MIKAMI, ET AL.: "Lanthanide bis(trifluoromethanesulphonyl)amides as a new type of asymmetric catalysts for hetero Diels-Alder reaction with Danishefsky's diene in the presence of water" SYNLETT, vol. 95, no. 9, September 1995 (1995-09), pages 975-977, XP002131414 Thieme Verlag, Stuttgart, DE ISSN: 0936-5214 * table 1, line 11 *	1,2,4,5, 7,8,11, 12

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/TR 00/01662

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4098904 A	04-07-1978	AU 515054 B	12-03-1981
		AU 2984077 A	26-04-1979
		BE 860727 A	10-05-1978
		CA 1072558 A	26-02-1980
		CH 643817 A	29-06-1984
		DE 2749984 A	18-05-1978
		ES 463877 A	16-12-1978
		FR 2370722 A	09-06-1978
		GB 1588460 A	23-04-1981
		JP 1380696 C	28-05-1987
		JP 53063352 A	06-06-1978
		JP 61048494 B	24-10-1986
		NL 7711934 A	17-05-1978
		US 4215114 A	29-07-1980
		US 4192885 A	11-03-1980
		US 4152459 A	01-05-1979
		US 4179501 A	18-12-1979
		US 4197308 A	08-04-1980
		US 4148914 A	10-04-1979
		US 4153717 A	08-05-1979
		ZA 7706240 A	26-07-1978



Demar internationale No  
PCT/FR 00/01662

Formulaire PCT/SA/210 (deuxième feuille) (juillet 1992)

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 00/01662

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>B.T. CHO, ET AL.: "Catalytic enantioselective reactions. Part 12. Enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes catalysed by zinc complexes modified with chiral beta-sulphonamido alcohols"</p> <p>SYNTHETIC COMMUNICATIONS, vol. 29, no. 3, 14 janvier 1999 (1999-01-14), pages 521-531, XP000879317</p> <p>Marcel Dekker, Basel, CH</p> <p>ISSN: 0039-7911</p> <p>* composé 1b *</p>	1,2,4,5, 7-9, 11-17, 19, 26-29,31
X	<p>---</p> <p>L.T ARMISTEAD, ET AL.: "Synthesis and structure of chiral titanium(IV) complexes containing N-substituted amino alcohols"</p> <p>ORGANOMETALLICS, vol. 17, no. 19, 14 septembre 1998 (1998-09-14), pages 4232-4239, XP000884073</p> <p>American Chemical Society, Washington, DC, US</p> <p>ISSN: 0276-7333</p> <p>* composés 1a, 2a *</p>	1,2,4,5, 7,8, 11-16, 19,26
A	<p>---</p> <p>S. HASHIGUCHI, ET AL.: "Asymmetric transfer hydrogenation of aromatic ketones catalysed by chiral ruthenium(II) complexes"</p> <p>JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 117, no. 28, 19 juillet 1995 (1995-07-19), pages 7562-7563, XP002092422</p> <p>American Chemical Society, Washington, DC, US</p> <p>ISSN: 0002-7863</p> <p>cité dans la demande</p> <p>le document en entier</p>	1,16,27
X	<p>---</p> <p>D. XU, ET AL.: "Ethyl trifluoroacetate: a powerful reagent for differentiating amino groups"</p> <p>TETRAHEDRON LETTERS, vol. 36, no. 41, 9 octobre 1995 (1995-10-09), pages 7357-7360, XP002093313</p> <p>Elsevier Science Publishers, Amsterdam, NL</p> <p>ISSN: 0040-4039</p> <p>* table, entrées 4,5,6 *</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-5,7-9, 11-15

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/TR 00/01662

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	A. PAU, ET AL.: "Amides and formamides with antioceptive activity" IL FARMACO, vol. 48, no. 9, septembre 1993 (1993-09), pages 1291-1299, XP002131412 Società Chimica Italiana, Pavia, IT ISSN: 0014-827X * composé 40 *	1,2,4,5, 7-9, 13-15
X	Y. KAWAKAMI, ET AL.: "An asymmetric synthesis of lactones from cyclic acid anhydrides with chiral binaphthyldiamines" AGRICULTURAL AND BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 50, no. 3, mars 1986 (1986-03), pages 693-698, XP002131413 Agricultural Chemical Society of Japan, Tokyo, JP ISSN: 0002-1369 * composé 1b *	1-6, 11-13
X	US 4 098 904 A (J. SZMUSZKOVICZ) 4 juillet 1978 (1978-07-04) exemples 3,5,17,24,31,36,38	1-5,7-9, 13-15
X	K. MIKAMI, ET AL.: "Lanthanide bis(trifluoromethanesulphonyl)amides as a new type of asymmetric catalysts for hetero Diels-Alder reaction with Danishefsky's diene in the presence of water" SYNLETT, vol. 95, no. 9, septembre 1995 (1995-09), pages 975-977, XP002131414 Thieme Verlag, Stuttgart, DE ISSN: 0936-5214 * table 1, ligne 11 *	1,2,4,5, 7,8,11, 12

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs au... membres de familles de brevets

Demar 'internationale No

PCT/FR 00/01662

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4098904 A	04-07-1978	AU 515054 B	12-03-1981
		AU 2984077 A	26-04-1979
		BE 860727 A	10-05-1978
		CA 1072558 A	26-02-1980
		CH 643817 A	29-06-1984
		DE 2749984 A	18-05-1978
		ES 463877 A	16-12-1978
		FR 2370722 A	09-06-1978
		GB 1588460 A	23-04-1981
		JP 1380696 C	28-05-1987
		JP 53063352 A	06-06-1978
		JP 61048494 B	24-10-1986
		NL 7711934 A	17-05-1978
		US 4215114 A	29-07-1980
		US 4192885 A	11-03-1980
		US 4152459 A	01-05-1979
		US 4179501 A	18-12-1979
		US 4197308 A	08-04-1980
		US 4148914 A	10-04-1979
		US 4153717 A	08-05-1979
		ZA 7706240 A	26-07-1978